ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1961 N° 3

ESSAI THERAPEUTIQUE DE L'ASIATICOSIDE

EN

MEDECINE VETERINAIRE

THESE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

JEAN-ABEL-BENJAMIN FAUR

Né le 11 Juin 1933, à Foix (Ariège)

Président : M. BAZEX, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. PUGET, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin, 16

TOULOUSE

1961

ESSAI THÉRAPEUTIQUE DE L'ASIATICOSIDE

EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0100

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1961 N° 3

ESSAI THERAPEUTIQUE DE L'ASIATICOSIDE

EN

MEDECINE VETERINAIRE

THESE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

JEAN-ABEL-BENJAMIN FAUR

Né le 11 Juin 1933, à Foix (Ariège)

Président : M. BAZEX, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. PUGET, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

---

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE
—
1961

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

MM.

Directeur ..... PONS.

Professeur Honoraire ..... LASSERRE.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS

Physique et Chimie Biologique Pharmacie et Toxicologie Hygiène du Lait	GODFRAIN.
Anatomie descriptive - Extérieur Anatomie appliquée	BLIN.
Physiologie et Thérapeutique Pharmacodynamie	LE BARS.
Histologie - Embryologie Anatomie Pathologique Inspection des Viandes	LOMBARD.
Zoologie appliquée - Botanique Parasitologie Externe Parasitologie Interne	BRIZARD.
Pathologie médicale des Equidés et Carnivores Législation Vétérinaire	DARRASPEN.
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	TOURNUT.
Technique chirurgicale Pathologie chirurgicale	PUGET.
Pathologie de la Reproduction Obstétrique	BERTHELON.
Microbiologie - Immunologie Maladies Contagieuses Police sanitaire	SAURAT.
Ethnologie Hygiène Agronomie Alimentation Zootechnie Economie rurale	PONS.

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies Contagieuses	LAUTIÉ, Agrégé.
Zootechnie	FALIU, Agrégé.
Pathologie Médicale - Législation Vétérinaire	LESCURE, Agrégé.
Anatomie Pathologique	GOULARD.
Pathologie Chirurgicale	CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction	ROYAL.
Chimie	MILHAUD.

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie	AUVERGNAT.
Droit Vétérinaire	LINON.
Botanique	MORQUER.
Pisciculture	SECONDAT.
Agronomie	BRISEBOIS.
Economie Rurale	MONTANÉ DE LA ROQUE.

ASSISTANT

Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour .... LACAZE.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FEMME ET A MA FILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAZEX

de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli en son laboratoire, pour ses judicieux conseils dans l'élaboration de notre travail.

Qu'il accepte ici l'expression de nos remerciements, de notre gratitude et de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PUGET

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui a grandement contribué à la réussite de nos expériences.

Nous le remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il accepte ici le témoignage de notre respectueuse amitié.

A MONSIEUR LESCURE

Agrégé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

A qui nous devons la réalisation de la partie de notre ouvrage concernant l'ophtalmologie.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A TOUS MES MAITRES DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

INTRODUCTION

La connaissance de l'asiaticoside dans le monde médical est assez récente; mais son intérêt a eu tôt fait de se répandre en ces dernières années. Jusqu'ici, ce médicament n'était employé qu'en médecine humaine; il restait à savoir si on pouvait transposer ses indications en vétérinaire.

Nous avons divisé notre travail en trois parties :

— la première est l'étude du médicament, dans laquelle, après un bref historique, nous décrivons *Centella Asiatica* qui est la source végétale de ce polyoside dont l'aspect et la structure intime nous sont dévoilés ensuite dans l'étude physico-chimique; enfin, après avoir indiqué les propriétés physiologiques et thérapeutiques permettant de connaître l'effet de cette substance sur les organismes vivants, nous procédons à l'étude pharmaceutique qui fournit au praticien le mode d'emploi du produit;

— la deuxième partie est réservée aux observations;

— la troisième analyse les résultats obtenus, ce qui nous a permis de dresser un tableau des indications du médicament en médecine vétérinaire.

Enfin, la bibliographie permettra d'obtenir les documents nécessaires à une étude plus approfondie en ce domaine.

Dès maintenant, nous tenons à remercier vivement les Laboratoires LAROCHE-NAVARRON qui nous ont gracieusement fourni les quantités de médicament nécessaires à notre expérimentation.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DÉTAILLÉE DE L'ASIATICOSIDE

HISTORIQUE

Les propriétés cicatrisantes de *Centella Asiatica* sont connues depuis très longtemps, car elles étaient utilisées par les empiriques de Madagascar, des Indes et des Iles de la Sonde.

Dès 1884, la plante fut inscrite au Codex français. Ses propriétés thérapeutiques n'avaient pas échappé aux anciens auteurs et déjà, en 1887. C. Daruty de Grandpré lui consacra un mémoire qui constitue une revue générale de la question.

Dans cet ouvrage, C. Daruty rapportait les observations de A. Boileau (1852), celles du pharmacien de la Marine J. Lépine (publiées à Pondichéry à la même époque), celles d'Alexandre Hunter de Madras, de F. J. Waring, éditeur de la célèbre « Pharmacopeia of India », de W. A. Jayesingha, chirurgien, assistant du Dispensaire de Ballapitimodera à Ceyland et de H. Martin sur plusieurs cas de lèpres; enfin celles de M. Devergie, qui l'avait préconisée dans le traitement des eczémas rebelles. Puis, *Centella Asiatica* fut classée parmi les plantes utiles de Madagascar par le R. P. Callet, Dandouau, et Heckel qui, en plus, apportèrent quelques renseignements sur son mode d'utilisation dans cette île.

Une étude précise des cas traités par les empiriques de Madagascar, et du mode d'administration des drogues, a permis de dévoiler que la seule plante qui agissait contre la lèpre était *Centella Asiatica*; que les indigènes extrayaient le jus de cette plante fraîche, dont une partie servait à laver les plaies, l'autre étant absorbée par la bouche et, enfin, que les plaies lèpreuses typiques se cicatrisaient définitivement sous l'action de cette thérapeutique. Cette propriété fut également constatée par un médecin de Nevers établi en Afrique du temps de Bugeaud qui, utilisant l'extrait total de *Centella Asiatica* par voie orale, traita avec succès plusieurs cas de lèpre.

Les résultats précédents furent confirmés par les expériences réalisées par le Docteur Grimes, Chef du Service antilépreux de Madagascar à la Léproserie de Manankavaly, en employant d'abord une teinture alcoolique de la plante sèche, puis un extrait fluide de la même teinture pour éliminer l'influence de l'alcool.

A la même époque, on précisa les caractères botaniques et la répartition géographique de la plante, et des recherches bibliographiques importantes furent entreprises.

On constata que la plante existait dans la plupart des pays situés entre les tropiques de l'ancien et du nouveau monde, et qu'elle était l'objet d'une synonymie complexe qu'il fallait essayer de simplifier.

Si les effets thérapeutiques de la substance furent confirmés par le Docteur Grimes, la mise en application courante des extraits et teintures de cette plante était difficile, à cause d'une assez grande toxicité de ces produits.

Aussi, chercha-t-on à analyser cette plante de manière à essayer de dissocier des qualités thérapeutiques les caractères toxiques.

Par entraînement de vapeur à partir de la plante fraîche, J. Lépine obtient une huile essentielle qu'il appelle « Vellarine » (du nom tamoul de la plante « Vellarai »). Il la décrit comme une huile épaisse, jaune pâle, à saveur amère, piquante, ayant une odeur marquée d'hydrocotyle, s'altérant sous l'influence de la chaleur et se volatilisant à 120°. En plus, cette huile n'avait aucune action cicatrisante et était pourvue d'une forte toxicité.

A l'époque moderne, l'analyse de cette plante fut reprise en recherchant les alcaloïdes par la méthode de Stass. Les résultats ayant été négatifs, on s'orienta vers la recherche des hétérosides, qui aboutit à l'isolement et à la cristallisation de l'asiaticoside, par M. Bontems (1941), pharmacien militaire attaché au Service de la Lèpre à Madagascar.

Afin de produire des quantités importantes d'asiaticoside, on construisit en 1944 une petite usine expérimentale, dont la direction fut assurée par P. Boiteau.

L'expérimentation thérapeutique put ainsi reprendre sous la direction de Ch. Grimes, nommé Chef du Service de prophylaxie de la lèpre.

Dès la fin de 1944, on put émettre l'hypothèse que l'asiaticoside avait une action élective vis-à-vis du système réticulo-endothélial plutôt qu'une action bactériostatique ; donc, on associa à ce produit les sulfones pour le traitement de la lèpre et on précisa la posologie et les formes thérapeutiques du produit. On prépara ensuite un dérivé

hydrosoluble, l'oxyoasiaticoside, qui est un dérivé glycuronique de l'asiaticoside.

De nos jours, les propriétés physiologiques et bactériostatiques sont expérimentées, depuis 1946, au Laboratoire de A.-R. Ratsimamanga au Centre National de la Recherche Scientifique et Hautes Etudes, Faculté de Médecine de Paris.

La structure chimique est actuellement bien connue grâce aux travaux de Polonsky à l'Institut de Biologie Physicochimique qui est sous la direction de E. Lederer.

En 1948, Saracino poursuivit l'expérimentation chimique de l'asiaticoside au Service Clinique de l'Institut du Cancer de Villejuif et, en 1957, elle fut complétée par celle du Professeur Thiers à Lyon.

Nous avons pensé que ce rappel historique était indispensable pour comprendre la suite de cette étude.

ÉTUDE BOTANIQUE

L'étude botanique de *Centella Asiatica* a permis de préciser que cette plante appartenait au genre Centella (Linné), à la tribu des « Hydrocotylées » et à la famille des « Ombellifères ». Certains auteurs confondent encore le genre Centella avec le genre « Hydrocotyles », mais dans le genre Centella les fleurs sont toutes polygames, les akènes ont sept à neuf côtes longitudinales, tandis que le genre Hydrocotyles n'en possède seulement que cinq.

Description

Centella Asiatica est une plante herbacée, polymorphe, vivace, émettant de nombreux stolons qui lui permettent de s'étendre rapidement.

Les feuilles sont insérées en rosette serrée sur une tige courte, parfois très courte dans les endroits ensoleillés, mais pouvant atteindre quelques centimètres parmi les herbes ou à l'ombre. Ces organes sont réniformes et émarginés au sommet, d'autres fois suborbiculaires ou encore oblongues-elliptiques, à sinus basal très obtus.

Le pétiole, dilaté à la base en une gaine, est en général cinq à dix fois plus long que la feuille, mais cette proportion n'est que doublée dans les endroits ensoleillés, tandis

que dans les prairies humides, cet organe peut atteindre quinze fois la longueur de la feuille.

Un tomentum plus ou moins abondant, de couleur variant du brun argenté au roux, couvre la face inférieure du pétiole et du limbe; il est souvent presqu'entièrement caduc, et ne couvre plus alors que les nervures de la feuille. La plante peut changer de teinte et dans les endroits ensoleillés le pétiole, le limbe et les stolons prennent une couleur rouge due à la production d'un anthocyane. Les fleurs sont très petites (2 mm) et possèdent cinq pétales rose-violacé, ovales, obtus au sommet, à bords souvent indupliqués, imbriqués dans la préfloraison; alternant avec elles, se trouvent cinq étamines à anthère orbiculaire, épigynes, à filet court, aplati, recourbé vers le centre de la fleur.

Les styles courts (1,5 mm), terminés par des stigmates ovoïdes et transparents, sont connés à l'anthèse, puis de plus en plus divergents. L'ovaire est infère à deux carpelles disciformes; il est comprimé, fortement pubescent, surmonté d'un calice tronqué très court (0,2 mm), sans dents, parfois il est un peu échancré en face de la soudure des carpelles.

L'inflorescence est une ombelle simple pauciflore, ou en cyme ombelliforme généralement 3-flore, plus rarement 2 ou 4-flore, à pédoncule variable mais toujours beaucoup plus court que les pétioles. Les fleurs latérales sont courtement pédicellées, tandis que la fleur centrale est sessile ou subsessile. L'involucre est formé de deux bractées membraneuses, oblongues, linéaires ou deltoïdes, naviculées, glabres ou plus ou moins pubescentes, mais très souvent ciliées sur les bords, elles sont persistantes

et de taille variable : de 1/3 à 1,5 fois la longueur de l'ovaire.

Le fruit (diakène), plus ou moins pubescent avant la maturité, est orbiculaire, disciforme, fortement comprimé latéralement: les méricarpes sont réticulés à sept côtes assez proéminentes, les premières et les secondaires sont de même importance et souvent anastomosées. Cet organe est surmonté d'un calice persistant et de deux styles divergents qui, à maturité, ont 2,5 mm de haut et 3 mm de large.

La graine possède un péricarpe dur, sans vittæ.

Synonymie

Les espèces qui ont été identifiées à *Centella asiatica* sont :

Centella floridana,
Hydrocotyle asiatica,
H. abbreviata,
H. abyssinica,
H. biflora,
H. brasiliensis,
H. brevipedata,
H. brevipes,
H. cordifolia,
H. dentata,
H. ficarifolia,
H. ficarioides,
H. hebecarpa,
H. inœquipes,
H. indivisa,
H. leptostachys,

H. lunata,
H. lurida,
H. nummularioides,
H. pallida,
H. repanda,
H. rotundifolia,
H. sarmentosa,
H. Thunbergiana,
H. triflora,
H. Wightiana,
Trisanthus cochinchinensis.

Variétés et répartition géographique

Les études botaniques ont permis de reconnaître trois variétés :

— Variété *typica*.

Les feuilles sont nettement réniformes, bien dentées, à pilosité plutôt faible; les bractées de l'involucre sont glabres et relativement courtes.

Cette variété s'étend de l'Asie méridionale à Madagascar, dans les pays suivants : Japon, Formose, Philippines, Hong-Kong, Chine méridionale (Yun-Nan), Indochine, Siam, Birmanie, Timor, Java, Célèbes, Sumatra, Bornéo, Ceyland, Indes (jusqu'à l'Himalaya, vers 4 000 pieds d'altitude), l'île Socotora, les Seychelles, Mayotte, La Réunion, Maurice et enfin Madagascar (régions du centre, de l'Est et de l'Ouest).

— Variété *abyssinica* (*Hydrocotyle abyssinica* Gandoger in *Bull. Soc. Bot. de France*, LXV, 1918, p. 32).

Les feuilles sont suborbiculaires à sinus moins marqué. les dents sont plus atténuées et la pilosité est assez forte. L'involucre, plus développé que dans la variété précédente, est entièrement recouvert de poils longs et arachnéens.

On trouve cette variété dans toute l'Afrique équatoriale et tropicale, de l'Ethiopie et du Sénégal jusqu'à la province du Cap, y compris les îles d'Anjouan (Comores) et de Zanzibar.

— Variété *floridana* (*Centella floridana* NANNFÜRT in *Svensk. Bot. Tidskr.*, XVIII, 1924, p. 411).

Les feuilles sont souvent plus longues que larges, à sinus bien marqué, à faible pubescence et parfois subglabres, les dents sont nettement marquées, deltoïdes.

Cette variété pousse en Amérique : du Sud des Etats-Unis (Floride et Texas) jusqu'au Chili, en passant par l'Argentine et par l'Uruguay, y compris les îles de la Mer des Antilles (Guadeloupe, Martinique, Saint-Domingue, Porto-Rico, Haïti, Cuba, etc...). On la rencontre également en Océanie tropicale: Nouvelle-Zélande, Nouvelle-Calédonie, Australie, Tasmanie, Nouvelle-Guinée.

Chacune de ces variétés comprend encore un grand nombre de formes biologiques qui peuvent avoir des compositions chimiques nettement différentes.

Noms vernaculaires

Cette nomenclature pourra permettre l'identification de la plante dans les divers pays du monde.

Français : Centelle asiatique, Cotyliole asiatique.

Anglais : Asiatic Penny Wort.

Allemand : Asiatischer Wassernabel.

Créole :

Réunion : Cochléaria du pays.

Maurice : Bevilaqua.

Guadeloupe : Herbe à poux.

Malgache : Talapetraka. Viliantsahona. Viliantsahonantanety. Loviantsahona, Loviantsahonantanety. Raivolesoka.

Arabe : Artaniyàe-hindi.

Ethiopien (Amhara) : Tabao.

Sanscrit : Brahmi. Mandukaparni. Bheka-parni.

Hindi: Dakhania, Thallkouri. Brahmamanduki. Khulakhudi.

Bengali : Thol-Kuri.

Dacca : Bhika-purni.

Assamite : Mani-muni.

Deccan : Vallari.

Bombay : Karivana, Karinga.

Maharati : Brahmi.

Gujarati : Barmi.

Tamoul : Vallarai, Vellarai, Babassa.

Telougou: Manduka-brahma. Pinna-elaki-chettu. Bokkudu-Chettu.

Kanara : Vou-de-lagà.

Malayala : Kutakan, Kodagan.

Birman : Minkhuà-bin.

Cinghalais : Hin-gotukola.

Malais : Dawon-kaki-kuda.

Javanais : Panggaga.

Annamite : Rau-ma.

Japonais : Tsubou-kusa.

Ce chapitre nous a permis de connaître la morphologie de la plante, ses variétés, sa répartition géographique, avec sa synonymie complexe; il nous reste maintenant à étudier sa composition chimique et les caractéristiques des substances qu'elle possède.

ÉTUDE PHYSICOCHIMIQUE

Nous avons vu dans l'historique, que J. LÉPINE croyait que le principe actif contenu dans *Centella asiatica* était une huile essentielle, la « Vellarine », dont l'existence est vérifiée et dans laquelle de récents travaux ont permis de mettre en évidence le phellandrène. Mais, en 1941, les conceptions de J. LÉPINE furent abandonnées, car BONTEMS réussit à isoler et à obtenir cristallisé, un polyoside : l'asiaticoside, qui se révéla être le véritable principe actif de la plante. En plus des substances précédentes, la plante renferme des sucres libres, des mucilages, des tannins, des résines, une saponine et, enfin, un anthocyane qui, comme nous l'avons déjà vu, est surtout présent lorsque la plante est exposée au soleil.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DE L'ASIATICOSIDE

L'asiaticoside se présente sous forme de cristaux incolores unis en branche de genêt, insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'acétate d'éthyle et dans l'alcool pur, un peu solubles dans l'alcool à 60°, solubles enfin dans l'acide acétique et la pyridine. Sous l'action de la chaleur, ces cristaux fondent en se décomposant à 220-233°. Le pouvoir rotatoire (dans l'alcool) est α (D) = — 14°.

Propriétés chimiques de l'asiaticoside

L'expérience montre que l'asiaticoside n'est pas sensible à l'hydrolyse fermentaire, car ni les poudres fermentaires préparées à partir de la plante fraîche, ni l'émulsine, ni la rhamnodiastase, ne peuvent provoquer sa décomposition.

Par contre, il s'hydrolyse très facilement sous l'action des acides et des alcalins dilués. Cette hydrolyse fournit des sucres (glucose et rhamnose) et un aglycone, décrit par Boiteau, Buzas, Lederer et Polonsky sous le nom d'acide asiatique; le rendement pour l'obtention de cet acide est de l'ordre de 50 % de poids sec.

Propriétés physiques de l'acide asiatique

L'acide asiatique obtenu par hydrolyse est généralement à l'état amorphe; pour l'obtenir directement cristallisé, on dissout une partie de ce corps dans 60 parties d'alcool éthylique à 30 % contenant 5 % d'acide sulfurique, on porte le mélange à l'ébullition pendant quelques minutes, ce qui provoque la précipitation en cristaux de l'acide asiatique.

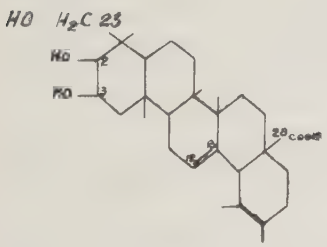
Cet acide se présente en fines aiguilles incolores, brillantes, très peu solubles dans l'eau, un peu plus dans l'éther à chaud, solubles dans l'acide acétique et dans la pyridine, très solubles enfin dans les alcools méthylique et éthylique. Son pouvoir rotatoire (dans la pyridine) est dextrogyre et égal à $(\alpha)\ J = +\ 53°$.

Sous l'action de la chaleur, les cristaux se subliment à 240° (sous 0,1 mm de Hg) et fondent à 300°.

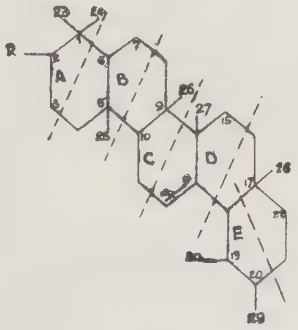
Propriétés chimiques de l'acide asiatique

L'acide asiatique est un acide triterpénique, car il présente les réactions colorées de Noller et Liebermann.

Madame J. Polonsky l'a identifié à l'acide trihydroxy 2, 3, 23 Ursène 12-13 oïque-28, qui est un triterpène pentacyclique du groupe de l'α-amyrine. Il présente donc la formule développée suivante, que l'on compare à celle de l'ursène pour montrer l'étroite parenté de ces deux corps :



Acide asiatique : $C_{30}H_{48}O_5$.



R = —H : *Ursène :* $C_{30}H_{50}$.
R = —OH : α-amyrine : $C_{30}H_{50}O$.

Cette formule montre que le noyau de base est celui de l'ursène formé de 6 restes d'isoprène (les pointillés marquent leur séparation) et porteur de 8 chaînes méthyl (schématisées par —) : il possède enfin en 12-13 une double liaison non réactive.

L'amyrine est caractérisée par une fonction —OH en 2, mais ici nous avons plus exactement affaire à

l'α-amyrine, car les deux fonctions —CH_3 sont fixées sur les carbones voisins 19 et 20 du noyau E.

Dans la formule développée de l'acide asiatique se trouve une fonction alcool primaire —CH_2OH en 23, une fonction glycol 1-2 en 2 et 3 et une fonction acide qui, sans doute, se trouve en 28. Donc, cet acide est très particulier, car c'est le plus oxygéné de tous les acides triterpéniques actuellement connus, qui, de plus, ont très rarement une fonction glycol 1-2.

Chaque molécule d'acide asiatique est liée à deux molécules de d-glucose et à une molécule de l-rhamnose pour former une molécule d'asiaticoside. Comme ce corps est neutre, on admet que sa fonction acide estérifie la fonction alcool d'un des sucres, donc l'asiaticoside ne serait pas un acide, mais un ester.

Réactions caractéristiques de l'asiaticoside

L'asiaticoside réduit la liqueur de Fehling. A l'état cristallin, il donne avec l'acide sulfurique concentré, une coloration violette caractéristique: une telle coloration est également obtenue avec le réactif de Noller (chlorure de thionyle additionné de 0.01 % de chlorure d'antimoine), mais la couleur vire au rouge-grenat au bout de quelques heures.

Le réactif de Liebermann-Burchard (anhydride acétique additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré) le colore en rose, puis en rouge. Enfin, les solutions hydro-alcooliques d'asiaticoside précipitent le Tween 80 (poly-vynil-pyrrol-idone) de ses solutions aqueuses.

Mode d'extraction de l'asiaticoside et rendement

L'extraction de l'asiaticoside se fait à partir de la plante fraîche ou sèche en la dissolvant dans l'alcool à 60 %, en présence de carbonate de calcium. On défèque ensuite avec le sous-acétate de plomb, avec le sulfate de soude, et on obtient un liquide alcoolique clair que l'on soumet à un courant d'hydrogène sulfuré pour précipiter l'excès de plomb. L'asiaticoside précipite ensuite, à la température ambiante, après élimination de l'alcool. Enfin, pour obtenir des cristaux purs en milieu aqueux, on fait une dissolution dans de l'alcool méthylique et dans l'acétate d'éthyle.

Industriellement, la défécation est effectuée avec de la terre absorbante, de la chaux éteinte, de l'alun et du charbon activé. Le rendement est de 2,5 à 6 grammes d'asiaticoside par kg de plante fraîche.

Avant d'étudier l'action de cette substance sur l'organisme vivant, ce qui sera l'objet du prochain chapitre, la parfaite connaissance de ce corps nous était indispensable.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Nous étudierons uniquement les propriétés biologiques de l'asiaticoside, car l'expérience a montré que l'acide asiatique et ses sels avaient une activité trop faible et étaient trop toxiques.

Propriétés physiologiques

On a utilisé chez l'animal sain l'asiaticoside cristallisé sous forme de pellets, ou en injections intramusculaires en suspension dans l'eau distillée, ou dans le sérum physiologique; ces deux formes sont bien tolérées et la résorption semble rapide.

Des essais effectués sur le lapin, le cobaye, le rat et la souris, ont donné des résultats identiques. Les auteurs notent tout d'abord un épaississement rapide de la peau, suivi d'un accroissement des poils et des ongles. Le tissu conjonctif semble plus richement vascularisé. La sécrétion des muqueuses augmente, car l'injection d'asiaticoside à une rate impubère provoque une sécrétion vaginale importante. Ce fait avait tout d'abord fait penser à une action œstrogène de la part de cette substance, mais il fut démontré qu'il n'en était rien.

On a remarqué que l'asiaticoside provoquait au point d'injection une leucocytose, car les globules blancs y affluent en grand nombre; mais on peut noter aussi une augmentation généralisée de leur nombre.

Enfin, à la suite d'injections répétées, l'asiaticoside provoque une augmentation du temps de saignement et même des doses très fortes peuvent entraîner des accidents hémorragiques.

Propriétés thérapeutiques

L'expérimentation et les observations cliniques permettent de conclure que l'asiaticoside a une action thérapeutique vis-à-vis des plaies torpides, du lupus tuberculeux et de la lèpre cutanée.

a) *Plaies torpides*

On a démontré que l'asiaticoside agissait sur les ulcères de jambe, sur les plaies traumatiques graves, sur la gangrène superficielle et enfin sur les eczémas suintants.

1° *Ulcère de jambe.*

Certains malades ont des ulcères variqueux de la jambe rebelles à toute médication, car ces ulcères restent stationnaires en gardant un caractère torpide et atone.

Les observations cliniques révèlent que l'injection d'asiaticoside provoque tout d'abord la vascularisation de la lésion, puis l'apparition d'un tissu de granulation qui, grâce à sa vitalité, comble rapidement l'ulcère; enfin, ce tissu est recouvert par des cellules épidermiques prove-

nant des bords de la plaie, qui assurent ainsi une guérison complète en un délai de quatre mois environ.

2° *Plaies traumatiques.*

L'asiaticoside permet la cicatrisation rapide des plaies traumatiques ayant une grande perte de substance.

Ces propriétés sont démontrées par des expériences réalisées sur des souris par Boiteau, Nigeon-Dureuil et Ratsimamanga.

Les auteurs définissent l'indice de cicatrisation (I.C.) qui est le pourcentage de la surface recouverte par rapport à la surface initiale de la plaie, (M.) étant le pourcentage de mortalité.

Après avoir réalisé des plaies traumatiques sur quarante souris mâles (25 g), les auteurs traitent vingt de celles-ci à l'aide d'une application locale de 0,010 g d'asiaticoside trois fois par semaine; les vingt autres servent de témoins.

Au bout de dix jours, nous avons :

Témoins : I.C. = 49 % et M. = 20 %;
Traités : I.C. = 78 % et M. = 15 %.

Au bout de vingt jours, nous avons :

Témoins : I.C. = 72 % et M. = 40 %;
Traités : I.C. = 89 % et M. = 15 %.

Donc, nous voyons d'après ces résultats, que, grâce à l'asiaticoside, la vitesse de cicatrisation est augmentée et la mortalité réduite. Des résultats similaires furent obtenus en utilisant l'asiaticoside en injection sous-cutanée ou en pellets.

Les auteurs pensent enfin que l'asiaticoside agit en stimulant l'activité du système réticulo-endothélial, ce qui semble le rapprocher des biostimulines de Filatov et des corps cicatrisants d'Altschuler et d'Angevine.

Nous citons ensuite les expériences réalisées par les mêmes auteurs concernant l'action de l'asiaticoside sur la cicatrisation des traumatismes de la cornée chez le lapin.

Les auteurs traumatisent la cornée à l'aide d'un fer à surface ronde chauffé au rouge. Dans les jours qui suivent, ils notent un œdème palpébral et au niveau de la plaie une plaque opaque autour de laquelle se trouve une forte vascularisation. Puis l'œdème palpébral et la vascularisation cornéenne disparaissent, et il ne reste plus au niveau du traumatisme que la plaque opaque qui se soulève légèrement. La cicatrisation se fait sous cette plaque, qui demeure en relief et qui retrouve, ou ne retrouve pas, suivant les cas, sa transparence.

3° *Gangrène en plaque superficielle.*

Au début, les lésions présentent une ulcération peu profonde, mais entourée et parcemée de petites zones de nécrose noire. Puis, quel que soit le traitement, ces régions sphacéliques tombent, laissant un ulcère peu vivant et stationnaire sur lequel aucune médication n'est active.

D'après le Professeur Thiers, de Lyon, l'asiaticoside a une action favorable sur la cicatrisation de ces ulcères.

Ceci était prévisible, car, comme nous l'avons déjà vu, le médicament active le bourgeonnement du tissu de granulation indispensable à la fermeture de l'ulcère.

4° *Eczémas suintants.*

Dès 1890. DEVERGIE et CAZENAVE traitaient à l'aide des extraits totaux de *Centella asiatica*, les eczémas suintants, à l'Hôpital Saint-Louis à Paris. ce qui permit à DEVERGIE de conclure : « les eczémas pour lesquels « j'ai employé les préparations d'hydrocotyle sont des « eczémas localisés, en général très rebelles. Elles ont « amené la guérison dans tous les cas. dans un espace « de temps très court ».

De nos jours, pour RATSIMAMANGA et BOITEAU, la substitution de l'asiaticoside aux extraits totaux de *Centella asiatica* rend la guérison encore plus certaine et. du fait de sa totale innocuité. ils le recommandent dans le traitement des eczémas des nourrissons. Pour ces auteurs. dans le cas de dermatoses très rebelles ou très étendues. il est préférable d'associer à la médication locale. celle. générale. par des pellets et des injections intramusculaires. ce qui amènerait la guérison en une semaine. même avec la présence d'une infection secondaire.

b) *Lupus tuberculeux*

Il faut tout d'abord signaler qu'il y a déjà un siècle. le Docteur A. MARTIN. originaire de Nevers. exerçant la médecine en Algérie. avait traité avec succès deux cas de lupus tuberculeux. grâce aux extraits de *Centella asiatica.*

Après l'isolement de l'asiaticoside. BOITEAU et SARACINO utilisèrent ce produit dans le traitement de cette affection et firent de nombreuses observations cliniques

favorables à cette médication. Il nous semble utile de reproduire ici une des observations les plus typiques.

Madame D..., soixante et un ans, atteinte depuis douze ans d'un lupus érythémateux de la face, évoluant par poussées successives : nez creusé d'une large excavation atteignant les os propres et respectant seulement une partie de l'aile droite. Le traitement fut entrepris alors que la malade était en pleine poussée évolutive. Traitement par injection intramusculaire de solution d'oxyasiaticoside à 4 %, gaïcolé à 1 % : au début 1 cm^3 par semaine, augmenté progressivement jusqu'à 4 cm^3 par semaine, pour continuer à raison de deux injections à 4 cm^3 par semaine.

Les trois premières semaines, exacerbation des signes évolutifs : le liseré congestif devient carminé et télangiectasique, en même temps que survenait un léger œdème des muqueuses. Puis, rapidement, les lésions s'affaissèrent et pâlirent, les muqueuses s'asséchèrent, des cicatrisations pâles et souples bordèrent les fosses nasales : en moins de deux mois la guérison était complète. Le traitement a été poursuivi pendant un mois, à raison de 4 cm^3 par semaine. La malade n'a pas présenté de récidive.

Ensuite, P. Boiteau et A. R. Ratsimamanga nous ont apporté des précisions, grâce à des études expérimentales sur le bacille de Koch « in vitro », puis « in vivo ».

Action « in vitro ».

Ces auteurs ont choisi l'oxyasiaticoside parce qu'il est soluble dans le milieu de culture du bacille de Koch. Ils constatent, en mettant une concentration de 0,015 mg/cm^3, que le développement du bacille de Koch

dans le milieu est normal au début, puis, qu'il est suivi d'une nette inhibition.

Action « in vivo ».

L'expérience montre que l'asiaticoside a une action favorable sur la tuberculose, au même degré que la dihydrostreptomycine. Faisant suite au traitement avec l'oxyasiaticoside, l'aspect général des animaux est meilleur, car la courbe pondérale est plus élevée, le poil est plus soyeux, le regard plus brillant, mais il arrive que chez la souris il y ait des accidents hémorragiques mortels. Localement, les réactions ganglionnaires sont moins marquées, avec tendance à la fibrose.

c) *Lèpre cutanée*

L'asiaticoside, d'après Ratsimamanga et Boiteau, semble dépourvu d'action spécifique vis-à-vis du bacille de Hansen ; il n'agirait seulement que sur la cicatrisation des plaies lèpreuses, ce qui provoquerait la disparition du bacille dans ces lésions.

En 1944, Grimes et Boiteau préconisent l'association de l'asiaticoside à des sulfones pour le traitement de cette maladie ; cette association a été largement expérimentée à Madagascar.

Les auteurs observent que, grâce à cette médication, les taches érythémateuses pâlissent et finissent par s'éteindre en laissant une cicatrice claire sur la peau colorée des malades.

La face devient moins bosselée, car les tubercules lépreux cutanés ou hypodermiques se ramollissent.

s'affaissent et se résorbent. Les névrites s'atténuent, les anesthésies régressent, mais très souvent les amyotrophies et le steppage demeurent. Par contre, dans les kératites interstitielles d'origine lépreuse, si la chambre postérieure de l'œil n'est pas touchée, les malades recouvrent très souvent la vue. Enfin, la disparition du bacille de Hansen des lésions rend les malades non-contagieux, ce qui leur permet de reprendre une vie sociale normale.

Les connaissances physio-thérapeutiques de l'asiaticoside doivent être complétées par une étude pharmaceutique du produit, qui indiquera les modes d'utilisation de cette substance dans la pratique courante.

ÉTUDE PHARMACEUTIQUE

L'étude pharmaceutique de l'asiaticoside doit envisager sa toxicité, sa tolérance, ses contre-indications: elle doit ensuite indiquer la posologie, le mode d'emploi et les présentations commerciales.

Toxicité

La dose toxique en injection sous-cutanée ou intramusculaire est de l'ordre de 5 cg par kg d'animal pour la souris, et de 4 cg par kg pour le lapin.

Si on administre par voie sous-cutanée des doses supérieures à 25 cg par kg d'animal, on constate une tendance de plus en plus marquée aux accidents hémorragiques, avec augmentation du temps de saignement.

Per os, on peut administrer des doses allant jusqu'à 1 g par kg d'animal, sans que l'on constate de phénomène toxique, mais l'absorption intestinale étant très irrégulière, on peut les enregistrer à des doses pourtant plus faibles.

Tolérance

Au cours de leurs essais thérapeutiques en médecine humaine, P. Boiteau et A. R. Ratsimamanga constatent

que quelques malades ressentent, 48 heures après l'injection, une impression de fatigue avec lourdeur des membres inférieurs; ils observent alors simultanément une légère baisse de la tension artérielle, mais jamais d'élévation de température, ni d'albumine dans les urines.

On a constaté également chez certains sujets qu'il y avait, au bout de la dixième injection, une tendance congestive périfocale; il suffit alors de diminuer les doses ou d'espacer les injections. Il semble aussi que les injections sous-cutanées soient moins bien tolérées que celles intramusculaires.

Donc, à part ces quelques inconvénients, on peut conclure que l'homme supporte bien les administrations d'asiaticoside.

Contre-indications

L'asiaticoside est contre-indiqué dans les cas de tuberculose évolutive du poumon, de lésion rénale grave, d'hypertension artérielle évolutive.

1° *Tuberculose évolutive du poumon*

Les phénomènes congestifs provoqués par l'asiaticoside peuvent être très dangereux pour ces malades, et on ne peut l'employer que sous le couvert de l'antibiothérapie.

2° *Malades présentant des lésions rénales*

L'emploi de l'asiaticoside est également à déconseiller ici, car le rein est très sensible à l'action des saponines triterpéniques qui sont parentes avec l'asiaticoside.

Posologie et mode d'emploi

L'asiaticoside, comme nous l'avons déjà vu, peut être administré par voie locale ou générale.

1° *Voie locale*

L'asiaticoside cristallisé est employé en poudrage ou sous forme de pommade.

Il peut être également utilisé en pellets qui sont des comprimés dosés à 1 à 2 cg, que l'on introduit sous la peau.

2° *Voie générale*

On utilise la suspension d'asiaticoside cristallisé dans du sérum physiologique, en injection sous-cutanée ou intramusculaire, à la dose de 25 mg par injection, qui peut être renouvelée trois fois par semaine.

Il est recommandé de ne pas arrêter prématurément ces injections et de les continuer jusqu'à guérison certaine. Dans les cas sévères, 30 à 60 injections sont nécessaires, tandis que dans les cas bénins 3 à 6 suffisent.

Présentation commerciale

L'asiaticoside est préparé par les Laboratoires Laroche-Navarron, 63, rue Chaptal, à Levallois (Seine), et commercialisé sous le nom de « Madécassol ». Ce produit est présenté sous trois formes :

1° *Madécassol injectable*

Présenté dans une boîte contenant trois flacons de 25 mg d'asiaticoside, auxquels correspondent trois ampoules de 5 cm^3 chacune de sérum physiologique.

Le fabricant recommande de bien agiter la suspension de la poudre dans le sérum physiologique pour éviter toute difficulté au moment de l'aspiration dans la seringue. Il faut également refouler plusieurs fois dans le flacon le liquide déjà aspiré.

L'injection doit être faite avec une aiguille de diamètre au moins égal à 10/10es. Le dépôt résiduel sur les parois du flacon est normal et ne compromet nullement l'action thérapeutique du produit.

2° *Madécassol onguent à 1 %*

Cette préparation est à action locale et pour l'usage externe: elle est contenue dans un tube de 5 grammes environ. dont la canule a pour but de faciliter la pénétration dans les plaies anfractueuses.

3° *Madécassol poudre à 2 %*

Cette préparation est. comme la précédente. destinée à l'usage local et externe. Elle est présentée en flacon poudreur en matière plastique.

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS

Nous avons effectué nos observations sur des animaux présentés à la consultation ou admis dans les hôpitaux des services de médecine (affections des yeux), de chirurgie et des maladies parasitaires et cutanées, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

L'expérimentation a essentiellement porté sur des chiens et des chats, dont le nombre élevé nous a permis de nombreuses observations.

Par ailleurs, l'aspect économique entrant moins souvent en ligne de compte, dans le choix des médicaments pour cette catégorie d'animaux, il convenait de commencer chez elle les essais tendant à contrôler l'efficacité d'un produit d'un prix assez élevé.

Le premier chapitre est consacré à l'ophtalmologie et plus particulièrement à l'effet du médicament sur la cicatrisation des plaies opératoires et des ulcères cornéens.

Le deuxième chapitre est consacré à une affection banale du conduit auditif externe: le catarrhe auriculaire.

Le troisième chapitre se rapporte à des plaies diverses: plaies eczémateuses, plaies fistuleuses, et plaies accidentelles ou opératoires.

I. OPHTALMOLOGIE

Observation n° 1

Chien cocker marron, appartenant à Monsieur M..., Château de Vassal, à Auzeville (Haute-Garonne), entré le 14 janvier 1960 pour une cataracte de l'œil gauche. Il est opéré le 21; après suture de la cornée, nous déposons sur celle-ci de l'onguent à 1 % d'asiaticoside, puis la suture des paupières est effectuée.

Le 28 janvier, nous enlevons les points des paupières et de la cornée, et l'on constate que la plaie a parfaitement cicatrisé. Mais, aussitôt seul, l'animal, d'un coup de patte dans l'œil, ouvre, à nouveau, la plaie opératoire; nous nous contentons d'appliquer quotidiennement de l'asiaticoside en onguent.

Le lendemain, les lèvres de la plaie se sont soudées en profondeur, mais forment en surface deux bourrelets très prononcés. (Cette lésion mesure 1,5 cm environ.)

Le 5 février, la plaie est complètement fermée du côté externe et il ne reste plus, du côté interne, qu'une fente mesurant 0,8 cm, dont les bords portent toujours les deux bourrelets cicatriciels.

Cinq jours après, la plaie n'a plus que 0,3 cm de long, et il ne suffit que de quelques jours pour assurer, grâce à ce traitement, la guérison complète de l'animal.

Observation n° 2

Chien setter anglais, appartenant à Monsieur C.... Château de Grezette, Caillac (Lot) : entré le 8 janvier aux hôpitaux, car il est atteint de cataracte à l'œil gauche.

Le 15 janvier, le cristallin est enlevé après incision de la cornée, puis, l'opération terminée, les paupières sont suturées.

Le 21, nous nous apercevons que les points ont lâché et qu'il y a un staphylome : on fait une nouvelle suture.

Par la suite, la cornée devient opaque et un léger œdème se forme au niveau de la cicatrice : nous faisons alors une application quotidienne d'onguent d'asiaticoside à 1 % sur cet œil.

Quatre jours après, l'œdème cicatriciel a disparu et la cornée commence à devenir transparente à sa partie supérieure.

A la fin du mois, les points furent enlevés et l'on constata que la plaie était complètement cicatrisée.

La transparence de la cornée finit par se rétablir, mais en un temps un peu plus long.

***

Observation n° 3

Chien, papillon noir, appartenant à Monsieur E.... 13, rue Tesseyre, Carcassonne (Aude) : entré le 24 mars 1960 pour une lipoïdose cornéenne bilatérale.

Chaque œil présente une tache blanc-jaunâtre, sensiblement arrondie, de 0.8 cm de diamètre environ.

Le jour même, l'amas de cholestérol de l'œil gauche est enlevé par épluchage de la cornée. Puis 25 mg d'asiaticoside sont injectés et renouvelés deux jours après.

Au bout de ce laps de temps, le chien est repris par son propriétaire qui pratique chez lui une application quotidienne d'onguent à 1 % du même produit.

L'animal est revu huit jours après: il n'y a pas d'infection, mais une tendance très nette à l'épidermisation.

Ensuite, quinze jours suffirent pour amener la cicatrisation complète.

L'opération de l'autre œil fut réalisée dans les mêmes conditions, en employant toujours l'asiaticoside, qui assura, comme dans la précédente expérience, une guérison rapide et totale.

***

Observation n° 4

Chien, caniche blanc, âgé de cinq ans, appartenant à Madame K.... 7, rue Moiroud, à Toulouse, présentant un ulcère cornéen de l'œil gauche, de forme arrondie et de 2 mm de diamètre.

Nous ordonnons une application quotidienne: le matin d'onguent à l'asiaticoside à 1 %, et le soir de pommade ophtalmique à la Terramycine.

Huit jours après, l'ulcère a diminué de moitié, l'inflammation a presque disparu, la guérison semble en bonne

voie. Nous conseillons donc à la propriétaire de continuer le même traitement.

Mais il fut impossible d'obtenir de nouvelle progression de la cicatrisation avec une telle médication.

***

Observation n° 5

Chatte, âgée de trois ans, appartenant à Madame S. L..., demeurant à Cugnaux, Toulouse, présentée à la clinique de médecine le 8 décembre 1959 pour un ulcère cornéen compliqué d'une conjonctivite très intense.

La conjonctive est rouge, tuméfiée et, en son centre, se trouve un ulcère arrondi de 2 mm de diamètre formant une tache blanchâtre, en dépression.

Nous conseillons à la propriétaire de réaliser quotidiennement le traitement suivant: application sur la conjonctive de pommade à la rovamycine le matin, et d'onguent à l'asiaticoside le soir.

Huit jours après, l'hyperhémie conjonctivale a presque disparu et l'ulcère n'a plus qu'un millimètre de diamètre: on fait donc continuer le même traitement.

Mais ce furent les seuls résultats obtenus par cette médication, car la cicatrisation s'étant arrêtée, nous ne pûmes réussir à obtenir la fermeture complète de la lésion.

***

Observation n° 6

Chien Korthal, âgé de six ans, appartenant à Monsieur V..., 27, rue du Capitaine-Escudier, à Toulouse,

présenté en clinique de médecine le 11 décembre 1959.

La cornée de cet animal est traumatisée par un épillet de graminée et, tout autour, la conjonctive est rouge et œdématiée.

L'extraction du corps étranger laisse voir à sa place un ulcère cornéen, relativement profond. Nous injectons « in stitu » de la streptomycine et de la trophormone, et nous ordonnons une application quotidienne d'onguent d'asiaticoside à 1 % sur l'œil atteint.

Au bout de six jours, la conjonctivite s'est atténuée : la rougeur et l'œdème ont presque disparu; à la place de l'ulcère se trouve maintenant une zone blanc-jaunâtre qui est opaque.

La conjonctivite a totalement disparu douze jours après; la tache a diminué, mais demeure opaque et se trouve un peu en relief.

Malgré la persistance de cette taie, nous pouvons considérer que le chien est guéri.

***

Observation n° 7

Chien pékinois, âgé de quatre ans, appartenant à Monsieur D..., à Brive (Corrèze), présenté à la clinique de médecine le 7 avril 1959.

L'animal présente une énucléation du globe oculaire gauche, à la suite d'une bataille avec un autre chien.

L'œil est remis en place et les paupières sont suturées.

Quelques jours après, le chien est représenté et nous constatons que l'œil est infecté, les points ayant sauté;

le propriétaire nous informe que cette complication a pour origine un grattage intensif de la part de l'animal. Le globe oculaire présente une forte hyperhémie et au centre de la cornée se trouve une plaque jaune, allongée, qui est un point de kératite suppurée. On administre à ce malade, en injection périorbitaire: 25 mg d'asiaticoside dilué dans 5 cm^3 de sérum physiologique. Le soir, l'animal présente un Schok violent, mais en peu de temps tout redevient normal.

Quinze jours après, l'hyperhémie du globe est presque inexistante, la plaie cornéenne est fermée et la surface de la plaque jaune a nettement diminué; nous ordonnons une application quotidienne d'onguent à 1 % d'asiaticoside.

Le 20 juin, l'hyperhémie a totalement disparu; la tache de kératite suppurée est réduite à un trait, l'animal semble ne plus souffrir.

⁂

Observation n° 8

Chien noir, à poil ras, appartenant à Monsieur P..., à Aucamville (Haute-Garonne), entré aux hôpitaux le 22 janvier 1960, pour affection pulmonaire.

L'animal est atteint, en plus, d'un ulcère cornéen de l'œil droit, à forme elliptique (D = 5 mm, d = 3 mm), à bords taillés à pic, profond, car il arrive jusqu'à la membrane de Desmet.

Sous la lésion, qu'atteignent latéralement de gros vaisseaux sanguins, flexueux, se trouve une zone bleutée.

A partir du 26 janvier, nous soignons cette lésion à

l'aide d'une application quotidienne d'asiaticoside en onguent à 1 %.

Deux jours après, la zone marginale de l'ulcère, qui était en voie de nécrose, semble avivée. De plus, il y a eu déjà cicatrisation en profondeur, car ses bords ne sont plus verticaux.

Mais, à partir de ce jour, on ne note plus aucune amélioration ; ce qui nous amène à effectuer, en plus des applications d'onguent, une série de trois injections intramusculaires de 25 mg d'asiaticoside, à 48 heures d'intervalle.

Aussitôt après la deuxième injection, les tissus cicatriciels rosés ont déjà réduit l'ulcère à une fente de 4 mm de long.

Mais, le lendemain, à la place de la fente, saillait un kératocèle de 3 mm de diamètre dû à une augmentation brutale de la pression interne de l'œil, ce qui empêcha, malgré nos soins, tout nouveau progrès de la cicatrisation.

Pour vaincre cette nouvelle difficulté, nous instillons quotidiennement dans l'œil deux à trois gouttes de collyre à la Pilocarpine à 1 %.

Trois jours après, le kératocèle avait disparu et l'ulcère était réduit à une petite cavité de 2 mm de diamètre environ. La zone bleutée occupe maintenant la partie de la cornée supérieure à la cavité et est parcourue par des vaisseaux sanguins à destination de l'ulcère, qui apparaît définitivement comblé en quelques jours.

Nous pouvons dès lors considérer l'animal comme guéri, car la zone de kératite, qui affecte la partie supérieure du globe, est la conséquence de l'ulcère, et l'expérience montre qu'elle disparaît dans un délai de trois semaines à un mois.

II. OTOLOGIE

Catarrhe auriculaire

Observation n° 9

Chien braque français, âgé de deux ans, appartenant à Monsieur B..., Pont de Rupé, Lalande, Toulouse, présenté à la clinique le 21 décembre 1959, pour un catarrhe auriculaire ancien des deux oreilles.

Cette affection a déjà été traitée avec un certain succès, car l'oreille est sèche, moins enflammée, et les vérucosités qui, avant, encombraient le conduit auditif, ont presque disparu.

Nous prescrivons quotidiennement, pendant huit jours, un nettoyage à sec de l'oreille et l'application d'un volume égal à celui d'une lentille, d'onguent d'asiaticoside à 1 %.

Huit jours après, le mal s'est aggravé, car l'oreille est très enflammée, suintante, et les vérucosités sont réapparues.

Nous supprimons donc ce produit de notre médication.

***

Observation n° 10

Chien griffon, âgé de neuf ans, présenté à la clinique de Parasitologie le 16 février 1959.

Cet animal est soigné depuis plusieurs mois pour un catarrhe rebelle de l'oreille gauche.

L'oreille gauche est en effet congestionnée, ses plis sont tuméfiés, elle exsude une sérosité brunâtre et elle est très douloureuse: l'introduction d'un stylet dans le conduit auditif se traduisant par de violentes réactions de la part de l'animal.

Après nettoyage à sec, nous ordonnons une application quotidienne, dans l'oreille malade, d'asiaticoside en onguent à 1 %.

Huit jours après, le propriétaire déclare que ce traitement n'a pas apporté d'amélioration et même, que le mal empire, parce que son chien secoue les oreilles encore plus qu'avant. Nous constatons en effet une inflammation violente du conduit auditif et une quantité de sérosité plus importante qu'il y a huit jours.

Nous conseillons donc au propriétaire d'abandonner cette médication.

***

Observation n° 11

Chatte de race persan, âgée de onze ans, appartenant à Monsieur L.... 30, rue des Coteaux, à Montpellier (Hérault), présentée à la clinique le 21 décembre 1959 pour catarrhe auriculaire.

L'oreille gauche est rouge, suintuante, et le bord du pavillon saigne par suite des grattages intensifs de l'animal. Nous effectuons une détersion de l'oreille en injectant dans celle-ci quelques cm^3 d'eau oxygénée à dix volumes dédoublée, puis un volume égal de bicarbonate de soude à 3 % ; nous sèchons, et nous introduisons de l'onguent à 1 % d'asiaticoside.

Nous conseillons au propriétaire d'effectuer ce traitement chaque jour, pendant quinze jours.

Le 5 janvier 1960, l'animal est représenté, et nous constatons une violente inflammation du conduit auditif qui laisse s'écouler un abondant liquide séropurulent. Le bord du pavillon saigne toujours, ce qui prouve que l'animal n'a pas cessé de se gratter.

Devant ces résultats négatifs, nous changeons de médication.

***

Observation n° 12

Chien bleu d'Auvergne, âgé de six ans, appartenant à Monsieur L..., de Condom (Gers), présenté à la clinique de Parasitologie le 12 mai 1958.

Depuis deux ans, cet animal souffre des oreilles.

L'examen permet de déterminer que l'oreille gauche est atteinte : elle est rouge, tuméfiée, et, entre les plis, se trouvent des ulcères qui saignent par endroits. L'introduction d'un morceau de coton enroulé autour d'un stylet révèle une importante sécrétion dans le conduit auditif externe.

Nous concluons à l'existence d'un catarrhe auriculaire ancien.

Tous les jours, après nettoyage à sec du conduit auditif, nous y introduisons la moitié de la solution réalisée en diluant 25 mg d'asiaticoside dans 5 cm^3 de sérum physiologique. Simultanément, nous agissons par voie générale en injectant tous les deux jours en intramusculaire 25 mg d'asiaticoside.

Trois jours après, l'inflammation et l'écoulement auriculaires persistent, ce qui nous conduit à ajouter au précédent traitement la médication suivante :

1° Solution d'eau oxygénée à dix volumes dédoublée;

2° Détersion avec une solution à 3 % de bicarbonate de soude.

Au bout de six jours, l'exsudation est aussi importante, sinon plus, qu'avant le traitement: l'oreille demeure aussi enflammée et les ulcères ne montrent aucune tendance à cicatriser. Devant de tels résultats, nous supprimons l'asiaticoside de notre médication.

***

Observation n° 13

Chien bleu d'Auvergne, âgé de neuf ans, appartenant à Monsieur L...., épicier à Castelginest (Hte-Gne), hospitalisé au Service de Parasitologie depuis plusieurs mois.

Cet animal est traité pour un catarrhe de l'oreille gauche et, le 11 mai 1959, il nous est affecté. L'oreille gauche est rouge, chaude, ses plis sont tuméfiés; par massage du conduit auditif, nous faisons sourdre une

sérosité brunâtre. A la partie inférieure de l'entrée du conduit auditif externe se trouve, sur un pli, un ulcère arrondi, de couleur rose, mesurant près de 1 cm de diamètre et n'ayant aucune tendance à la cicatrisation.

Tous les deux jours, nous injectons par voie intramusculaire 5 cm^3 d'une solution contenant 25 mg d'asiaticoside. Quotidiennement après nettoyage à sec de l'oreille, nous introduisons 50 mg d'asiaticoside en poudre.

Le 14 mai, le catarrhe auriculaire n'a pas régressé, car l'écoulement et l'inflammation persistent avec la même intensité. Par contre, l'ulcère semble avivé : il est passé du rose au rouge, sa profondeur a diminué, et nous assistons au bourgeonnement caractéristique de la remontée du derme.

Les jours suivants, ce bourgeonnement tend à combler presque totalement l'ulcère dont le diamètre diminue rapidement. Mais l'exsudation de l'oreille augmente tout en devenant plus fluide et plus claire, et l'animal semble chaque jour souffrir davantage.

Le 22 mai, l'ulcère est complètement fermé, mais comme le traitement du catarrhe lui-même se solde par un échec, nous supprimons l'asiaticoside de notre médication.

***

Observation n° 14

Chien pointer noir, appartenant à Monsieur B..., 8, rue d'Aussargues, à Toulouse, hospitalisé le 25 novembre 1959, pour un catarrhe auriculaire.

L'oreille gauche est rouge, tuméfiée, douloureuse à la palpation, et laisse exsuder une abondante sérosité concrétée en croûtes jaunâtres.

Nous avons déjà vu que Grimes et Boiteau préconisent l'association des sulfones à l'asiaticoside pour le traitement de la lèpre; nous réfèrant à ces résultats, nous associons à l'asiaticoside, à partie égale en poids, un sulfamide : l'exoseptoplix.

Chaque jour, nous détergeons l'oreille par quelques cm^3 d'eau oxygénée à dix volumes, dédoublée; puis par la même quantité de bicarbonate de soude à 3 %. Après l'avoir séché, nous saupoudrons tout le conduit auditif à l'aide de notre mélange.

Quatre jours après, l'oreille est moins douloureuse, moins rouge, et les croûtes moins abondantes.

La douleur et l'inflammation ont quasiment disparu le 5 décembre, mais l'exsudation, quoique réduite, se maintient, et il nous fut impossible de la faire cesser.

Devant ces résultats, nous abandonnons l'essai thérapeutique de notre préparation.

***

Observation n° 15

Chienne Groenendael, appartenant à Monsieur M..., 3, rue Cancé, à Toulouse, entrée aux hôpitaux le 18 décembre 1959, pour un catarrhe auriculaire ancien de l'oreille gauche.

L'oreille est tuméfiée, même ossifiée en certains endroits, les replis du pavillon portent des érosions

rouges, suintantes, tandis que du fond du conduit auditif exsude une sécrétion grisâtre et malodorante.

Nous faisons quotidiennement des détersions avec de l'eau oxygénée et du bicarbonate de soude, puis, après avoir asséché l'oreille, nous la saupoudrons avec une poudre de composition suivante :

asiaticoside à 1 % } ââ en poids
exoseptoplix }

Quinze jours après, l'oreille est moins enflammée, l'exsudation a diminué, les érosions sont moins rouges et moins suintantes, mais l'amélioration n'étant pas assez importante, nous changeons de médication.

***

Observation n° 16

Chien cocker doré, appartenant à Monsieur G..., demeurant rue de l'Avenir, à Castelsarrasin (Tarn-et-Garonne), hospitalisé le 25 novembre 1959 pour un catarrhe auriculaire des deux oreilles.

Nous avons ici un cas particulièrement grave, car l'exsudation est très abondante, formant, en se desséchant, des croûtes qui agglomèrent les poils du pavillon. Le conduit auditif est congestionné, même ulcéré à certains endroits et laisse s'exhaler une odeur nauséabonde.

Nous détergeons le conduit avec de l'eau oxygénée dédoublée et du bicarbonate de soude à 3 % ; puis nous saupoudrons l'oreille droite avec de l'asiaticoside en poudre à 2 %, et la gauche avec un mélange à partie

égale en poids, de poudre d'asiaticoside à 2 % et d'exoseptoplix. L'exsudation et l'inflammation ont diminué en trois jours à l'oreille gauche, mais l'état de la droite reste inchangé.

Le 4 décembre, l'état de l'oreille gauche a continué de s'améliorer et maintenant sa palpation n'est plus douloureuse. Mais le produit pur semble avoir peu d'efficacité sur l'oreille droite, car elle coule presqu'autant qu'avant : il n'y a seulement qu'une légère diminution de la douleur.

Après ce demi-succès obtenu à l'oreille gauche à l'aide du mélange, il nous fut impossible, dans les jours qui suivirent, de réaliser de nouveaux progrès, tant avec le mélange qu'avec le produit pur : ceci motiva l'abandon de ces médicaments dans notre thérapeutique.

III. PLAIES DIVERSES

A. Plaies eczémateuses

Observation n° 17

Chat persan, castré, appartenant à Monsieur C...., 42, rue Saint-Rome, à Toulouse, entré dans les hôpitaux le 18 novembre 1959.

De nombreux ulcères arrondis se détachent sur l'abondante fourrure de cet animal; ils sont recouverts de croûtes jaunâtres qui, craquelées en certains endroits, permettent d'apercevoir un derme violemment enflammé qui laisse écouler une sérosité sanguinolente. Leurs dimensions varient de un demi à 5 cm. et leur profondeur n'excède pas 1 mm.

Nous expérimentons sur deux ulcères, les autres servant de témoins; l'un sur la croupe, de forme ovale (D = 5 cm, d = 3 cm), recouvert de croûtes sèches; l'autre sous la gorge, arrondi (diamètre : 1 cm), sans croûte, rouge-vif, suintant abondamment.

Nous injectons tous les deux jours, par voie intramusculaire, 25 mg d'asiaticoside et quotidiennement nous saupoudrons les lésions à l'aide de la poudre d'asiatico-

side à 2 %. Le lendemain, les ulcères traités sont secs, tandis que les autres sont toujours suintants. A l'aide du bistouri, nous faisons sauter les croûtes des ulcères traités, et nous les saupoudrons avec la poudre, mais les croûtes se reformèrent en une nuit.

Pour pallier à cet inconvénient, nous ramollissons d'abord les croûtes avec de l'onguent d'asiaticoside à 1 %, puis nous saupoudrons les lésions avec la poudre à 2 %.

Au bout de cinq jours, les surfaces des ulcères ont diminué notablement et sont recouvertes de croûtes fines, continues, laissant présager une bonne cicatrisation.

Mais ces résultats furent les seuls obtenus dans cette expérience, car il nous fut impossible de faire cicatriser les ulcères, qui demeurèrent stationnaires et même recommencèrent à suinter.

Le 2 décembre, pour éliminer sûrement la tuberculose, nous réalisons des frottis avec le râclage des ulcères. La coloration par la méthode de Ziehl ne révèle aucun bacille et la tuberculinisation de l'animal donne également un résultat négatif.

Le produit n'apportant plus aucune amélioration, nous cessâmes de l'utiliser dans notre traitement.

***

Observation n° 18

Chien Malinois, âgé de huit ans, appartenant à Monsieur S..., Domaine de la Bordette, à Muret (Haute-Garonne), entré le 6 janvier 1960.

Ce chien présente des ulcérations cutanées suintantes,

situées à la racine des membres; le diagnostic expérimental révéla qu'elles avaient une origine Leischmanienne.

Nous commençons le traitement le 16 janvier, en choisissant pour nos essais une plaie située au coude droit, de forme arrondie et ayant 2,3 cm de diamètre.

En alternant avec la Lomidine. nous injectons, tous les deux jours, 25 mg d'asiaticoside, et nous appliquons localement de l'onguent à l'asiaticoside à 1 %.

Voyant que le 20 janvier il n'y avait aucune amélioration, nous essayons la poudre d'asiaticoside à 2 %.

Le lendemain, la plaie a diminué et, deux jours après, elle ne ressemble plus à un cercle, mais à un carré de 1,8 cm de côté, bordé par un liseré cicatriciel de 2 mm d'épaisseur.

Le 25 janvier, la forme géométrique précédente n'a plus que 1 cm de côté, mais dans les jours qui suivirent, il nous fut impossible d'obtenir d'autres progrès de la cicatrisation.

***

Observation n° 19

Chien setter anglais, appartenant à Monsieur L..., 52, allées Jean-Jaurès, Toulouse, entré le 14 novembre 1959, pour strongylose cardiopulmonaire.

Cet animal présente, en plus, aux pattes, surtout sur les articulations, des excoriations arrondies (de 0,5 cm à 2 cm de diamètre), suintantes, n'ayant aucune tendance à cicatriser. Toute médication se révéla inefficace.

Le 26 novembre, cet animal nous est confié et notre traitement consiste en une application quotidienne d'onguent à l'asiaticoside à 1 % sur les plaies.

Quatre jours après, les excoriations ont diminué notablement; elles sont sèches, et sont recouvertes de fines croûtes qui, craquelées par endroits, laissent voir un derme violemment enflammé.

Si tous ces symptômes semblaient favorables à une rapide cicatrisation, il n'en fut pas de même dans les jours qui suivirent, car les exsudations reprirent de plus belle, et les lésions retrouvèrent les dimensions qu'elles avaient auparavant.

Le 3 décembre, le chien mourait de strongylose cardio-pulmonaire.

***

Observation n° 20

Chien caniche noir, appartenant au Docteur B.... présentant des dépilations et des ulcères sur toute la surface du corps et, en particulier, à la pointe des oreilles: l'origine de ces lésions n'a pu être bien définie (peut-être liées à un mauvais état général, en rapport avec une hépato-néphrite chronique).

A la face interne et à l'extrémité des pavillons, se trouve une plaie allongée (de 2 cm de longueur sur 0.5 cm de largeur), faiblement en dépression, à vif, mais sans tendance à cicatriser.

Sur l'ulcère de l'oreille gauche, nous appliquons quotidiennement de l'asiaticoside en onguent à 1 %.

Le lendemain, de part et d'autre de la plaie, se trouvent

des croûtes brunâtres qui ne laissent plus qu'une fente de 0,2 cm de large.

Deux jours après, la croûte avait totalement recouvert la plaie, mais, le lendemain, elle tomba et nous vîmes que la plaie n'avait pas du tout cicatrisé.

Donc, l'asiaticoside a eu seulement pour effet de faire former sur la plaie une croûte, sans provoquer pour autant sa cicatrisation.

⁂

Observation n° 21

Chien griffon, de Monsieur L..., demeurant à Sorèze, ayant une plaie de décubitus, située à l'angle externe de la hanche, depuis fort longtemps.

Cette lésion est peu profonde, car ce n'est qu'une simple excoriation qui est arrondie, de 4 cm de diamètre; elle est rosée et atone. On applique en ce point, chaque jour, de l'onguent à l'asiaticoside à 1 %.

Au bout de dix jours, la plaie est bordée par un liseré plus vif, ses dimensions ont diminué: son diamètre n'est plus que de 3 cm; mais malgré nos soins, il nous fut, avec ce produit, impossible d'obtenir d'autres progrès.

⁂

Observation n° 22

Chien papillon, appartenant à Monsieur E..., route de Fronton, à Toulouse, entré le 29 février 1960.

Cet animal présente la particularité d'avoir une lésion

érythémateuse suintante, s'étendant sur 4 cm en arrière de la truffe.

Le bord postérieur de la lésion est recouvert d'une croûte indiquant un début de cicatrisation, mais qui ne peut progresser, car cette plaie étant prurigineuse, l'animal se lèche constamment.

Nous administrons chaque jour à ce chien un tranquillisant pour éviter le léchage, et nous appliquons sur la région atteinte, de l'onguent à l'asiaticoside.

Au bout d'une semaine, la partie postérieure de la plaie est recouverte par un épiderme rosé portant des poils, et le reste est maintenant presque entièrement caché par des croûtes.

Pendant dix autres jours, nous avons continué ce traitement, mais il nous fut impossible d'obtenir la guérison complète de cet animal.

B. Plaies fistuleuses

Observation n° 23

Chienne setter-irlandaise, âgée de dix ans, appartenant à Monsieur L.... boulanger à Laugnac (Lot-et-Garonne), présentée à la clinique de Parasitologie le 25 novembre 1958.

Le propriétaire nous informe que cet animal présente une dermite fistuleuse de la région anale depuis un temps relativement long. On constate, en effet, autour de l'anus, la présence de plusieurs fistules profondes, mais sans communication avec le rectum.

Après avoir coupé les poils autour de la région, nous avons réalisé quotidiennement le traitement suivant :

1° Injection, dans les fistules, de liqueur de Dakin;

2° Introduction dans ces trajets de poudre d'asiaticoside à 2 %.

Au bout de trois jours, on constata un écartement des lèvres des plaies, leur congestion, et un écoulement de pus moins important. Nous résolûmes alors d'ajouter au traitement local des injections intramusculaires d'asiaticoside, à raison de 25 mg tous les deux jours.

Le 9 décembre, la suppuration des fistules devient presque nulle, et il apparaît un début de cicatrisation dans la partie droite du pourtour anal.

Six jours après, la palpation n'entraîne plus de réaction douloureuse de la part de l'animal; la partie droite est totalement cicatrisée, tandis qu'à gauche une faible sécrétion purulente continue à se maintenir.

L'état général de l'animal est bon, et ses défécations semblent devenir de jour en jour moins pénibles.

Nos réserves de produit étant épuisées, nous sommes contraint, à notre grand regret, de cesser le traitement.

Observation n° 24

Chien berger, âgé de six ans, appartenant à Monsieur F.... 36, rue Pont-Guilhemery, à Toulouse, hospitalisé le 3 novembre 1959.

L'animal est atteint d'une dermite fistuleuse périanale depuis assez longtemps. L'anus est entouré de plaies atteignant la profondeur de 1 à 2 cm, en cul-de-sac, n'ayant aucune tendance à cicatriser. Les défécations de l'animal sont accompagnées de pénibles épreintes.

Pour connaître la sensibilité des germes aux antibiotiques, un antibiogramme est réalisé avec les sécrétions des fistules. Une sensibilité marquée à la pénicilline est notée. Bien que cet antibiotique soit quotidiennement injecté à l'animal, la médication se montra impuissante à provoquer la cicatrisation des trajets.

Une analyse d'urine, effectuée le 10 novembre, permit de constater la présence de pigments biliaires, mais une absence totale de sels et d'albumine.

Le 12 novembre, nous entreprenons le traitement de

cet animal en injectant, tous les deux jours, en intramusculaire, 25 mg d'asiaticoside et, quotidiennement, en bourrant les fistules avec de l'onguent à 1 % d'asiaticoside.

Six jours après, nous faisons à nouveau une analyse d'urine pour voir si le produit n'a pas une action nocive sur le foie et le rein ; mais il n'en est rien, car les résultats sont identiques à ceux obtenus précédemment. Nous notons également que les dimensions des fistules, qui diminuent de jour en jour, sont maintenant très réduites.

Le 21 novembre, les fistules sont complètement fermées, et nous cessons le traitement. Mais autour des anciens trajets se manifeste une prolifération en vérucosités du tissu cicatriciel, ce qui entraîne un rétrécissement de l'anus et de grandes difficultés pour les défécations. Nous appliquons alors, pendant huit jours, de la pommade à l'hydrocortisone sur ces formations. Au bout de ce laps de temps, nous constatons un arrêt du bourgeonnement des vérucosités, les défécations sont de moins en moins pénibles pour l'animal, qui est rendu à son propriétaire.

Le 19 décembre, ce chien nous est ramené et nous constatons que la région du pourtour anal est bien cicatrisée ; le propriétaire nous informe que son chien se vide normalement. Mais cette guérison n'était que passagère, car les fistules se reformèrent à nouveau dans le courant du mois de mai, ramenant l'animal dans un état à peu près identique à celui dans lequel il était auparavant.

*
**

Observation n° 25

Chienne de race berger-allemand, âgée de sept ans, appartenant à Monsieur L..., 34, rue Jonquières, à Toulouse, présentée le 30 janvier 1960.

Cet animal a été opéré d'un fibrome vaginal il y a un mois, mais il reste une fistule périnéale, profonde de 3 cm environ, qui communique avec le vagin.

Nous ordonnons une application quotidienne d'onguent à l'asiaticoside à 1 % dans ce trajet.

L'animal nous est ramené sept jours après.

Nous constatons que la fistule ne communique plus avec le vagin, et qu'elle est, en grande partie, oblitérée.

Quelques jours après, la fistule est cicatrisée totalement, et l'animal est guéri.

⁂

Observation n° 26

Chienne braque d'Auvergne, appartenant à Monsieur P..., 5, rue des Jacobins, à Toulouse, présentant une blessure profonde à l'aine, du côté gauche, rebelle depuis bientôt trois semaines à toute cicatrisation.

Les dimensions de la plaie sont : 4 cm de profondeur et 0,7 cm de longueur pour la brèche cutanée qui est en boutonnière.

Nous prescrivons l'introduction quotidienne d'asiaticoside en onguent à 1 %.

Dix jours après, le trajet n'a plus qu'un demi centimètre de profondeur, mais cette cicatrisation trop rapide sur une plaie septique a provoqué un phlegmon en cette région, que deux injections d'antibiotiques ont fait disparaître totalement.

Pendant ce temps, la plaie a poursuivi sa marche rapide vers la complète cicatrisation.

⁂

Observation n° 27

Chien pointer marron, âgé de cinq ans, appartenant à Monsieur C..., à Lavelanet-de-Comminges (Hte-Gne), hospitalisé le 27 octobre 1959.

L'animal est atteint d'une dermite fistuleuse des pattes arrière, en région métatarsienne postérieure.

La patte gauche porte en effet une fistule sous-cutanée de 1 cm de longueur, terminée en cul-de-sac, tandis qu'à la patte droite se trouve un trajet de 3 cm qui communique avec l'extérieur.

Une analyse d'urine est effectuée, qui révèle la présence de pigments et de sels biliaires, mais l'absence totale d'albumine.

Le premier traitement mis en œuvre se révèle inefficace, et le 12 novembre cet animal nous est affecté.

Nous référant aux résultats encourageants obtenus en médecine humaine dans le traitement des ulcères variqueux des jambes, nous associons à la médication locale celle, générale, en injectant tous les deux jours par voie intramusculaire, 25 mg d'asiaticoside.

Après avoir débridé les fistules, nous introduisons quotidiennement de l'asiaticoside en onguent à 1 %, à l'aide d'un tube muni d'une canule, qui se révéla ici très pratique.

Nous avons toujours soin d'injecter dans le trajet un excès de pommade, pour le vidanger des sérosités riches en germes qu'il contient.

Le 14 novembre, nous refaisons une analyse d'urine, et les résultats sont analogues à ceux obtenus à l'analyse précédente. Les fistules s'obturent rapidement, surtout la gauche, qui est presque fermée.

Trois jours après, les fistules sont complètement cicatrisées. L'animal est guéri sans qu'il y ait une action nocive du produit sur le rein, les urines étant toujours dépourvues d'albumine.

⁂

Observation n° 28

Chien Korthal, âgé de huit ans, appartenant à Madame P.... 60, rue Raymond-IV, à Toulouse, amené en clinique le 17 décembre 1959.

L'animal présente une fistule entre les deux doigts médians de la patte arrière droite: ce trajet a, de part et d'autre de son ouverture, deux culs-de-sac, l'un, supérieur, de 0.5 cm; l'autre, inférieur, de 1.5 cm de longueur.

Nous débridons le cul-de-sac inférieur sur toute sa longueur, puis nous appliquons sur la plaie et dans le trajet supérieur de l'onguent contenant 1 % d'asiaticoside. Ces lésions furent ensuite protégées par un pansement.

Le lendemain, la plaie n'est pas infectée; nous faisons une nouvelle application d'onguent, ainsi qu'un nouveau pansement.

Deux jours après, la plaie et le cul-de-sac supérieur sont en partie cicatrisés. L'analyse d'urine ne révèle aucun élément anormal. Nous recommandons alors à la propriétaire une application quotidienne de pommade sur les lésions, et de veiller à la propreté du pansement.

Le 29 décembre, nous constatons que le chien est guéri, la plaie et le cul-de-sac supérieur étant complètement cicatrisés.

***

C. Plaies accidentelles ou opératoires

Observation n° 29

La chienne Groenendael de Monsieur M... (observation n° 15) avait, en plus du catarrhe, une tumeur dans la région de l'hypocondre, près de l'appendice xyphoïde; elle fut enlevée le 18 décembre 1959, mais les points de suture sautèrent et, depuis, la solution de continuité présente peu de tendance à la cicatrisation.

Le 28 décembre, la plaie est arrondie (son diamètre est de 2.5 cm, donc sa surface est de 5 cm^2), elle a une profondeur au moins égale à 4 mm.

Le 6 janvier, il y a peu de progrès, car elle est aussi profonde et son diamètre est encore égal à 2,2 cm, ce qui donne comme surface 3,8 cm^2.

A partir de ce jour, nous appliquons quotidiennement de l'asiaticoside en onguent à 1 % dans l'ulcère, et, tous les deux jours, nous injectons par voie intramusculaire 25 mg du même produit.

Trois jours après, nous constatons que la plaie est devenue triangulaire (ce triangle a une base de 2 cm et une hauteur de 1,5 cm, donc sa surface est de 1,5 cm^2), elle est moins profonde et sa couleur est passée du gris au rose.

Les deux jours suivants, la cicatrisation de la plaie a fait de gros progrès : la base du triangle est égale à 1,5 cm et sa hauteur = 1,5 cm, la surface est donc de 1,12 cm^2.

Le lendemain, si la base du triangle n'a pas varié, la hauteur n'est plus égale qu'à 0,8 cm. donc la surface a pour valeur 0,6 cm^2.

On assiste également à une rapide remontée du derme, car la profondeur de l'ulcère est maintenant égale à 2 mm.

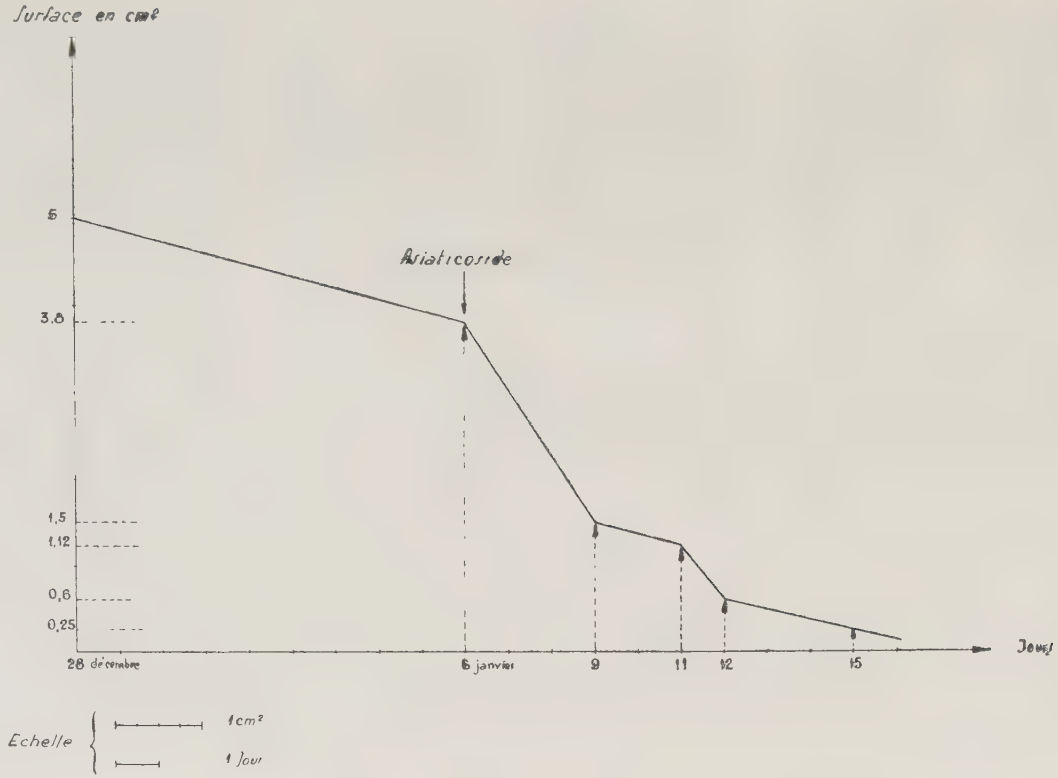
Enfin, le 15 janvier, une croûte jaunâtre épaisse a recouvert toute la plaie, dont les dimensions sont maintenant très réduites, la base du triangle est égale à 1 cm et sa hauteur 0,5 cm, la surface est de 0,25 cm^2; cinq jours plus tard, la plaie était complètement fermée.

Le graphique ci-joint servira à illustrer cette expérience.

⁂

Observation n° 30

Chatte blanche, appartenant à Monsieur B..., 31, boulevard Carnot, à Toulouse, entrée le 26 janvier 1960.


Surface en cm²
5
3.8
1,5
1,12
0,6
0,25
Asiaticoside
28 décembre
6 janvier
9
11
12
15
Jours
Echelle
1 cm²
1 jour

Après avoir été opéré d'une tumeur en région abdominale, l'animal a fait sauter les points de suture, faisant apparaître ainsi une plaie assez importante, arrondie (diamètre : 3 cm, et surface : 7 cm^2), n'ayant qu'une faible tendance à la cicatrisation.

En effet, trois jours après, son diamètre : 2,8 cm et sa surface : 6,15 cm^2; nous injectons alors, tous les deux jours, à l'animal, 25 mg d'asiaticoside, et quotidiennement, nous appliquons sur la lésion de l'onguent à 1 %, contenant le même produit.

Déjà, le lendemain, l'ulcère est plus vif et a pour dimensions : diamètre : 2,5 cm, surface : 4,9 cm^2.

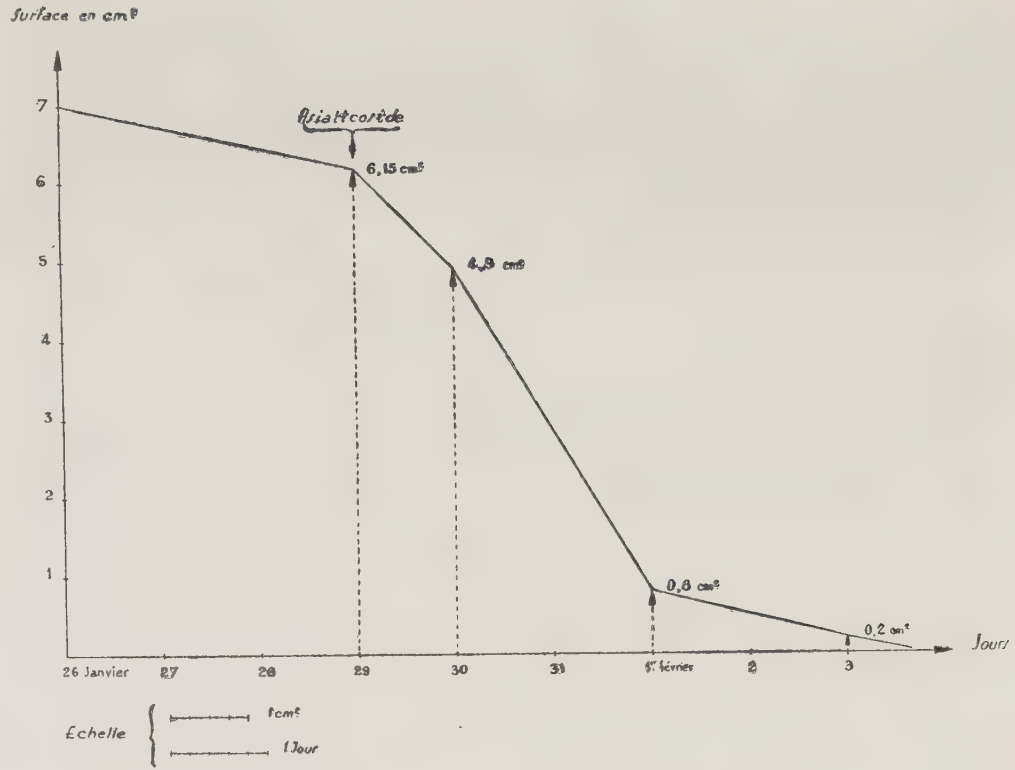
Après la série des trois piqûres, nous ne traitons plus que par l'onguent et, le 1er février, l'ulcère n'a plus qu'un centimètre de diamètre, sa surface est donc maintenant de 0,8 cm^2. La cicatrisation est tellement rapide que les bords en sont plissés.

La vitesse de cicatrisation se maintient et, deux jours après, la plaie a 0,5 cm comme diamètre, ce qui fait une surface de 0,2 cm^2.

Au bout de quelques jours, toute trace de plaie a disparu, car les poils poussent au fur et à mesure que se forme le tissu cicatriciel.

Nous avons, pour la commodité des mesures, assimilé la surface de la plaie à un cercle; mais pour limiter les erreurs, nous avons toujours pris comme diamètre la plus grande dimension de la figure ovoïde qui formait les contours de la lésion. Ainsi, si les résultats ne sont pas parfaitement exacts en valeur absolue, ils le sont en valeur relative et c'est ici la seule chose qui nous intéresse.

Le graphique ci-joint montrera mieux que des descriptions l'efficacité de ce produit.


Surface en cm²
7
6
5
4
3
2
1
Ablation cornéenne
6,15 cm²
4,8 cm²
0,8 cm²
0,2 cm²
Jours
26 Janvier
27
28
29
30
31
1er février
2
3
Echelle
1cm²
1Jour

Observation n° 31

Chien boxer, âgé de un an et demi, appartenant à Monsieur R.... 42, rue Port-Saint-Etienne, à Toulouse, présentant un ulcère en région costale gauche.

Le propriétaire nous informe que cette lésion est apparue à la suite d'une injection sous-cutanée en cette région, voici bientôt deux mois, au cours desquels toute médication cicatrisante se révéla impuissante.

L'ulcère est arrondi, bordé par un épais bourrelet, son diamètre est de 2 cm et sa profondeur de 0,5 cm. Le bourrelet, de forme annulaire, est rosé, tandis que le fond de l'ulcère est rouge-vif, parsemé en divers endroits de pus desséché.

Le jour-même, c'est-à-dire le 17 février, nous le désinfectons à l'éther et nous ordonnons une application quotidienne d'onguent à l'asiaticoside pendant sept jours.

Le 24 février, on note peu d'amélioration, car le chien se lèche et enlève la pommade : nous conseillons alors au propriétaire de mettre de l'onguent tous les deux jours seulement, et de protéger la plaie par un pansement au leucoplast. Grâce à ce moyen, en huit jours l'ulcère a complètement cicatrisé.

Le chien fut à nouveau présenté le 21 mars, et nous pûmes constater qu'au point où se trouvait la lésion le poil avait totalement repoussé : un mois après, la situation était identique, sans récidive.

Nous pouvons donc conclure à la guérison complète de cet animal.

***

Observation n° 32

Chat blanc et noir, appartenant à Monsieur C..., 2, rue Falguière, à Toulouse, entré aux hôpitaux le 8 janvier 1960.

Cet animal présente un hématome de l'oreille, qui fut débridé sur une longueur de 1 cm.

Le 14 janvier, l'animal nous est présenté, car la plaie de débridement ne peut se refermer et constitue une porte ouverte à l'infection.

Nous introduisons en abondance, dans la solution de continuité, de l'asiaticoside en onguent à 1 % pendant deux jours.

Au bout de ce faible laps de temps, nous constatons que la plaie s'est fermée.

Observation n° 33

Chat noir et blanc, appartenant à Monsieur C..., nous étant présenté car sa patte postérieure droite n'est plus, à partir du jarret, qu'un moignon sanguinolent, ne portant plus aucune trace de peau de l'articulation à l'extrémité des doigts.

Nous faisons une série de trois injections, à 48 heures d'intervalle, de 25 mg d'asiaticoside; nous appliquons aussi ce produit en onguent à 1 % sur la plaie, et, enfin, nous confectionnons un pansement protecteur.

Cinq jours après, la plaie bourgeonne près du jarret,

où elle est rouge-vif et suintante; le reste du moignon est occupé par une escarre noirâtre, en voie d'élimination.

Pour faire sécher, nous remplaçons l'onguent par de la poudre à 2 % du même produit, qui donne de très bons résultats, puisque, huit jours après, la peau a recouvert sur une longueur de 3 cm le moignon, et ce tégument de réparation est uniformément recouvert de poils blancs.

Cependant, à partir de ce stade, il nous fut impossible d'obtenir une amélioration sensible.

***

Observation n° 34

Mulet de Monsieur C.... à Launaguet, hospitalisé pour effectuer l'ablation d'une verrue siégeant à l'arcade sourcilière droite.

Après l'opération, il demeure une plaie ovale de 4 cm sur 3, que l'on saupoudre quotidiennement avec de l'asiaticoside en poudre à 2 %.

Quatre jours après, la plaie est recouverte par une croûte très épaisse, craquelée en certains endroits, qui nous servent de points d'introduction pour la poudre.

Les jours suivants, la croûte est toujours aussi épaisse, mais la plaie régresse rapidement.

Comme le propriétaire désire reprendre l'animal, nous lui conseillons un poudrage de la plaie aux points dépourvus de croûte.

Au bout de quinze jours, nous allons voir l'animal, et nous constatons que la plaie s'est réduite; elle n'a plus alors qu'un centimètre de longueur.

Quelques jours après, on assistait à la chute de la croûte et à la cicatrisation complète.

⁂

Observation n° 35

Chien setter irlandais, appartenant à Monsieur D...., demeurant à Buzet-de-Tarn (Haute-Garonne), entré aux hôpitaux le 4 janvier 1960, pour une plaie du scrotum.

Sur la bourse droite, se trouve une solution de continuité arrondie (ayant 1 cm de diamètre), profonde, au point de laisser voir la vaginale décollée des bourses.

Le traitement anti-infectieux ayant échoué, on envisage la castration.

Nous essayons alors d'éviter à l'animal cette opération, par une médication à base d'asiaticoside. Nous lui injectons par voie intramusculaire 25 mg d'asiaticoside tous les deux jours et, quotidiennement, nous faisons une application locale d'onguent à 1 % du même produit.

Trois jours après le début du traitement, nous remarquons la soudure de la vaginale aux bourses superficielles et, dans les deux jours qui suivent, apparaît aux bords de la plaie un liseré rouge de 1 mm d'épaisseur, qui marque ainsi une cicatrisation active.

Le lendemain, la lésion est recouverte par une croûte jaunâtre: dans les jours suivants, elle brunit, se réduit de plus en plus, en laissant la place aux tissus cicatriciels.

Huit jours après le début du traitement, l'animal est guéri, sa plaie étant complètement fermée.

⁂

Observation n° 36

Chien loulou blanc, appartenant à Monsieur A..., 77, avenue Jean-Rieux, à Toulouse, entré le 19 janvier 1960.

A la suite d'une morsure ancienne, cet animal présente une plaie du scrotum, de forme arrondie, qui a comme dimensions : 3 cm de diamètre et 1 cm de profondeur. Cette lésion est située à cheval sur le raphé médian des bourses, ce qui permet de voir les deux testicules. A la partie postérieure de la plaie se trouve une zone grisâtre (mesurant 1 cm environ) en voie de nécrose.

Cet ulcère n'a aucune tendance à cicatriser, la médication précédemment employée s'étant révélée inefficace. On envisage alors la castration de l'animal.

Pour diminuer le microbisme de la plaie, on continua à injecter tous les deux jours à l'animal, des antibiotiques, mais, en plus, on lui administra 25 mg d'asiaticoside, en alternant avec la précédente médication.

Localement, nous appliquons quotidiennement de l'onguent à l'asiaticoside à 1 % avec un peu de pommade à l'auréomycine.

Dès le lendemain, la plaie semble avoir réagi : elle est plus rouge et, le surlendemain, on peut noter une diminution notable de ses dimensions.

A partir du 25 janvier, nous supprimons l'emploi des antibiotiques et nous ne traitons qu'avec l'asiaticoside.

L'ulcère s'est réduit, et n'a plus qu'un centimètre de diamètre; en même temps, sa profondeur a diminué,

surtout à la partie antérieure, où le fond de la plaie a atteint le niveau de la peau; en arrière, le tissu nécrosé est de moindre importance et il saigne abondamment.

Les jours suivants, ce tissu se met à suppurer, et les tissus cicatriciels, totalement épidermisés, entourent cette zone, qui n'a plus que 5 mm de diamètre.

En cinq jours, ce tissu mort fut éliminé et, le 5 février, toute trace de plaie avait disparu.

Nous pouvons conclure à la guérison complète de cet animal.

TROISIÈME PARTIE

ANALYSES DES FAITS ET DEDUCTIONS

I. OPHTALMOLOGIE

Les trois premières observations nous montrent que les plaies opératoires cornéennes cicatrisent très vite et d'une façon parfaite grâce à l'asiaticoside.

Nous rejoignons donc ici les conclusions de BOITEAU, NIGEON-DUREUIL et RATSIMAMANGA, tirées de leur expérimentation sur le lapin.

Il semble que dans le cas où la plaie a une tendance naturelle à cicatriser, l'emploi de l'onguent à 1 % suffise à assurer la guérison. Par contre, les observations 4 et 5 nous montrent que pour les ulcères cornéens, l'emploi de l'onguent ne provoque qu'une amélioration passagère et n'assure pas la complète cicatrisation de la plaie; mais elle est assurée si on supplée à ce traitement par des injections parentérales du même produit. Cette particularité est d'ailleurs parfaitement démontrée dans l'observation n° 8. Il est possible qu'au fur et à mesure qu'un ulcère vieillit, ses parois se recouvrent de sérosités et de débris cellulaires qui empêchent sans doute le contact de la substance avec les tissus vivants.

Il faudrait donc, pour obtenir de meilleurs résultats à l'aide de ce produit, utiliser un excipient plus soluble dans ces substances que celui actuellement utilisé.

II. OTOLOGIE

Catarrhe auriculaire

Le traitement du catarrhe auriculaire par l'onguent à 1 % n'a pas donné de bons résultats, comme le montrent les observations 9, 10 et 11 : en effet, au bout de quelques jours de traitement, les souffrances avaient augmenté, les oreilles étaient plus rouges et l'exsudation plus grande. Mais sans doute ne faut-il pas s'en étonner, car l'asiaticoside augmente la congestion des tissus en multipliant le nombre des néovaisseaux (Référence 45).

Nous avons également essayé de mettre dans l'oreille du produit pur, soit en poudre, soit en solution, en y associant, certaines fois, des injections parentérales, mais les résultats furent nuls.

A partir de la quatorzième observation, nous voyons que l'association de poudre d'asiaticoside à 2 % à partie égale avec de l'exoseptoplix semble avoir de bons effets, mais il est fort probable que cette amélioration est due au sulfamide puisque l'utilisation de l'asiaticoside pur dans les observations 12 et 13 n'a rien donné.

En conclusion, nous dirons que l'asiaticoside employé soit en onguent à 1 %, soit en poudre à 2 %, soit pur, est inefficace pour le traitement du catarrhe auriculaire et peut même, dans certains cas, aggraver cette affection.

III. PLAIES DIVERSES

A. Plaies eczémateuses

Au cours de nos observations, nous avons constaté que l'emploi de l'asiaticoside sous n'importe quelle forme provoquait dès le début la formation rapide de croûtes et l'arrêt du suintement de ces lésions. Ensuite, il apparaît un début de cicatrisation, avec une notable diminution de la surface de la plaie.

Ce furent les seuls résultats positifs que nous pûmes enregistrer, car l'emploi de cette substance, même par voie parentérale, à grosse dose et pendant longtemps, se révéla incapable d'amener un mieux notable; au contraire, au bout de quelques jours, l'exsudation recommençait de plus belle et la lésion prenait, à quelque chose près, l'aspect qu'elle avait auparavant.

Donc, nos résultats s'opposent ici à ceux obtenus par Ratsimamanga et Boiteau dans le traitement des eczémas suintants de l'homme, puisque ces auteurs obtinrent des guérisons spectaculaires en un délai relativement court.

Nous avons eu l'impression, au cours de nos expériences, qu'il s'opposait à nous une volonté de l'organisme tendant à maintenir ouvertes ces plaies qui semblent jouer ici le rôle d'émonctoire.

En effet, ces animaux étaient tous caractérisés par un mauvais état général, reflet d'une déficience hépato-rénale, très fréquente chez nos carnivores domestiques.

⁂

B. Plaies fistuleuses

Dans le cas des fistules anales, l'association aux injections parentérales d'onguent à 1 % donne de bien meilleurs résultats qu'avec la poudre à 2 %.

L'explication réside sans doute dans le fait qu'on peut atteindre toute la surface de la fistule en la bourrant d'onguent, alors que la poudre est beaucoup plus difficile à faire pénétrer.

Dans l'observation 24, le traitement à l'onguent a été couronné de succès, mais quelques mois plus tard, l'affection repartait de plus belle.

Par contre, nous avons obtenu de très belles guérisons dans le traitement des autres fistules, qu'elles soient périnéales, abdominales ou podales. Ici, l'onguent à lui seul suffit bien souvent à amener la cicatrisation; si l'affection est rebelle, ou si le processus est trop lent, une série de trois injections de 25 mg assurent une issue rapide et heureuse.

Donc, si pour les fistules anales l'asiaticoside peut apporter une grande amélioration sans toutefois amener une guérison définitive, pour toutes les autres, le succès est rapide et assuré.

⁂

C. Plaies accidentelles ou opératoires

Les observations 29 et 30 relatives aux plaies opératoires à cicatrisation lente nous montrent, surtout par les courbes des graphiques, l'effet quasi-miraculeux de l'asiaticoside. C'est surtout dans les premiers jours que l'action est la plus rapide, puis elle semble se ralentir tout en demeurant quand même très nette. Tout se passe comme si la cicatrisation était un pendule recevant une impulsion, dont l'effet tend à s'atténuer avec le temps.

Dans l'observation 31, l'efficacité du produit est encore une fois brillamment démontrée par la cicatrisation rapide de cet ulcère jusqu'ici rebelle à toute médication. De plus, on note que le médicament permet d'éviter toute cicatrisation disgracieuse, ce qui justifie son emploi pour les animaux de luxe et de concours.

L'observation 33 fut un demi-échec pour le produit, car la cicatrisation s'arrêta brusquement après un début prometteur. Cette région devait être sans doute trop déchiquetée pour que l'épidermisation fut possible complètement.

C'est enfin dans les observations 35 et 36 que la valeur du médicament est la plus démonstrative; en effet, des plaies testiculaires aussi graves que celles-ci entraînent habituellement la castration de ces animaux.

C'est surtout grâce à l'onguent à 1 % que nous avons obtenu ces résultats, car son injection sous pression permit d'abord de vidanger tous les replis, puis d'y apporter d'une façon continue le produit actif.

Nous avons remarqué, au cours de nos dernières observations, qu'un repos thérapeutique d'un ou deux jours favorisait encore plus la cicatrisation que l'emploi de façon continue du médicament.

Nous conseillons donc, au début, une application quotidienne d'onguent qui donnera l'impulsion nécessaire et assurera la vidange; puis, lorsque la cicatrisation sera en bonne voie, il vaudra mieux laisser un à deux jours de repos entre deux médications.

TABLEAU RÉCAPITULATIF

FORMES MÉDICAMENTEUSES	OPHTALMOLOGIE	OTOLOGIE	PLAIES DIVERSES		
		Catarrhe auriculaire	Eczémateuses	Fistuleuses	Accidentelles ou opératoires
Onguent à 1 %	+ +	— —	+	+ +	+ + +
Onguent à 1 % et produit injectable	+ + + +		+	+ + +	+ + + +
Produit injectable		—			
Poudre à 2 % / Exoseptoplix \ a a		+			
Poudre à 2 %		0			+ +
Poudre à 2 % et produit injectable			+	+	+ + +

Légende :

Le nombre de signes (+) traduit le degré d'efficacité du médicament dans l'affection envisagée.
Le nombre de signes (—) est proportionnel aux effets nocifs du produit, suivant les cas.
Le chiffre 0 signifie que l'action du médicament est nulle.

COMMENTAIRE DU TABLEAU RÉCAPITULATIF

Nous voyons sur ce tableau que l'asiaticoside amène la cicatrisation rapide des plaies cornéennes ou cutanées, qu'elles soient accidentelles ou opératoires.

Son action est encore plus démonstrative dans le cas des fistules et des ulcères, car la cicatrisation complète de ces trajets est très difficile à obtenir par une autre médication.

Par contre, son action est nulle ou néfaste pour le catarrhe auriculaire et il n'apporte dans les eczémas qu'une amélioration légère ou fugace.

Par les analyses d'urines réalisées au cours de diverses observations, nous n'avons jamais constaté de répercussion hépato-rénale, ce qui montre l'inocuité de ce médicament en ce domaine, aux doses utilisées.

Donc, par ses propriétés thérapeutiques, l'asiaticoside présente un intérêt certain pour la médecine vétérinaire, intérêt en rapport avec les indications que nous allons maintenant énoncer.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

I. Indications

L'emploi de l'asiaticoside est recommandé dans les cas suivants :

Ophtalmologie

1° Après toute opération qui a établi une solution de continuité dans la cornée;

2° Pour toutes les plaies accidentelles de la cornée:

3° Pour les ulcères cornéens.

Plaies diverses

1° Plaies fistuleuses: on pourra souvent obtenir. grâce à ce médicament, des guérisons spectaculaires;

2° Plaies accidentelles ou opératoires: résultats remarquables.

II. Contre-indications

Catarrhe auriculaire.

CONCLUSION

Malgré son prix encore assez élevé, nous pensons que l'asiaticoside a droit de cité en thérapeutique vétérinaire.

Si son emploi paraît devoir être encore réservé aux animaux de valeur, nous croyons que des essais devraient être entrepris pour le traitement de lésions particulièrement rebelles, telles que plaies des mamelles, fistules des trayons, des glandes salivaires, plaies d'été des équidés, etc..., dont son remarquable pouvoir cicatrisant ferait peut-être l'un des meilleurs agents de guérison.

Vu : *Le Professeur de l'École Vétérinaire,*
Rapporteur,
BRIZARD.

Vu : *Le Directeur de l'École Vétérinaire,*
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
BAZEX.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 5 janvier 1961.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Au cours de nos recherches bibliographiques, nous avons trouvé l'indication de nombreuses références, que nous avons cru bon de mentionner ici.

1. Boely (C.) et Ratsimamanga (A. R.). — *Presse médicale* de 1958, 66, n° 86, pp. 1933-1935.
2. Boiteau (P.) et Ratsimamanga (A. R.). — *Thérapie*, 1956, 11, 125.
3. Bontems (J.). — *Gazette de Madagascar*, 1942. 16, 29.
4. Daruty de Grandpré (C.). — *Bull. Soc. Méd. Ile Mauritius*, 1887.
5. Martin (H.) (In Christy T.). — *New Comm. Plants and Drugs*, 1887, n° 10.
6. Polonovsky (J.). — *Thèse des Sciences*, Paris, 1952.
7. Altschuler (C. H.), Angevine (D. M.). — *Amer. Journ. Path.*, 1951, 27, p. 141.
8. Balansard (J.), Pellissier (F.), Conil (S.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, 140, p. 140.

8 *bis*. Biber (V. A.). — *Vratchebnoie Dielo*, 1950. p. 3.

9. Bhattacharyya (S. C.), Lythgoe (B.). — *Nature* (London), 1949, 163, p. 261.

10. Boiteau (P.). — Travaux sur l'asiaticoside. Etude Botanique. 9e rapport annuel de la Soc. des Amis du Parc Botanique et Zoologique de Tananarive, 1945, pp. 71-75. Imprim. Pitot de la Beaujardière, Tananarive.

11. Boiteau (P.), Buzas (A.), Lederer (E.), Mme Polonsky (J.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, 31, pp. 46-51; *Nature* (London), en anglais, 1949, 163, pp. 258-260.

12. Boiteau (P.), Dureuil (M.), Ratsimamanga (A. R.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1949, 228, p. 1165.

13. Boiteau (P.), Nigeon-Dureuil (M.), Ratsimamanga (A. R.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1951, 232. p. 450.

14. Boiteau (P.), Nigeon-Dureuil (M.), Ratsimamanga (A. R.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1951, 232. p. 760.

15. Boiteau (P.), Saracino (R.). — *Le Méd. Franç.*, 1948, 8, n° 19, p. 251.

16. Bontems (J.). — *Gazette Méd. Madagascar*, 1942, n° 15, pp. 29-34; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1941, 49, p. 186.

17. Boos (F.). — *Biochem. Zeitschr*, 1921, 117, p. 166.

18. Callet (R. P.), Tantarany Andriana (en Malgache, 1872). — Traduction Française de Mme Dandouau (B.) et du Dr Fontoynont, *Bull. Ac. Malgache*, 1913, 11, pp. 151-229.

18 *bis. Chemical abstr.*, 1954, p. 283.

19. Dandouau (A.). — Catalogue alphabétique des noms malgaches des végétaux, Tananarive, Imprim. Officielle, 1909; *Bull. écon. Madagascar*, 1910, 2e année.

20. Daruty de Grandpré (C.). — Etude sur le Bévilaqua, Hydrocotyle asiatica L. *Bull. Soc. Méd. Ile Maurice*, décembre 1887. Publication reprise dans le livre du même auteur: Plantes Médicinales de l'Ile Maurice, R. de Spéville, imp. Maurice, 1912.

21. Devanne (J.), Razafimahery (R.). — *Gazette Méd. Madagascar*, 1942, 5, pp. 15-34.

22. Devergie (M.). — *Bulletin de Thérapeutique* (consulter Archives anciennes Hôpital Saint-Louis, Paris, avant 1890).

23. Dostal (A.). — *Frankfurter Zeitschr. Pathol.*, 1946. 19, p. 198.

24. Euler (H. Von). — *Arkiv. Keni. Mineral. Geol.*, Stockholm, A. 22, n° 14.

24 *bis*. Filatov (V. P.). — Travaux Inst. exp. Ac. Ukraine, U.R.S.S., 1939, 1951, n° 6; *Horizons*. 1954, pp. 43-51.

25. Frèrejacque (M.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, 31, p. 1.510.

26. Grimes (Ch.). — *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1939, 32. p. 692.

27. Grimes (Ch.), Boiteau (P.). — Rapport sur la thérapeutique de la lèpre. 8e Rapport annuel de la Soc. des Amis du Parc Bot. et Zool. de Tananarive, 1944. Tananarive, 1947, Imp. Pitot de la Beaujardière.

28. Heckel (E.). — Catalogue alphabétique des plantes utiles et en particulier des plantes médicinales et toxiques de Madagascar, avec leurs noms Malgaches et leur emploi. *Ann. Musée Colonial Marseille*, 1910, p. 372, 72 fig.

29. Hunter (A.). — *Madras Medical Reports*, 1855, p. 356.

30. Jayesingha (W. A.). — In Christy (T.), *New Commercial Plants and Drugs*, 1885, n° 8.

31. Kobert (R.). — *Arch. Exper. Pathol. Pharmakol.*, 1887, 23, p. 260.

32. Kofler (L.). — Die Saponine, Wien, 1927.

33. Kruskal (N.). — *Arbeit. Pharmakol. Inst. Dorpat.*, 1891, 6, p. 128.

34. Lasfargues (E.), Delaunay (A.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1947, 73, p. 909.

35. Lépine (J.). — De Hydrocotyle asiatica, in-8°, 86 pages. Pondichéry. Imp. du Gouvernement (1853). Une partie de ce travail a été reprise dans le *Moniteur Officiel des Etablissements Français de l'Inde* (août 1853, avril 1854); *Journ. Pharm. Chim.*, 1856, p. 174. Analyse in *Bull. Soc. Bot. France*, 1885, p. 65. Voir également *Journ. Pharm.* (série 3), 1885, 28, p. 47.

36. Loiseleur, Zajdella. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, 76, p. 53.

37. Lythgoe (B.), Trippett (S.). — In *Nature* (London), 1949, 163, p. 263.

38. Meyer (A.), Jager (O.), Ruzicka. — *Helv. Chim. Acta*, 1950, 33, p. 672.

39. Pachorukow (D.). — *Arbeit. Pharmakol. Ins. Dorpat.*, 1888, 1, p. 16.

40. Polonsky (M. J.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1949, 228, p. 1.450; 1950, 230, p. 485, 1784; 1951, 232, p. 1.878; 233, p. 93 et 671; *Bull. Soc. Chim.*, 1952, 5, p. 649 et 1.015; 1953, p. 173.

41. Ruyssen (R.), Huble (J.). — *Bull. Soc. Biol.*, 1946, 28, p. 532.

42. Ratsimamanga (A. R.) et Haller (P. H.). — VII[e] Congrès Inter. de Pathologie Comparée, Lausanne, 1955. *Revue de Patho. générale*, 1956, t. 681, p. 1.299.

43. Boiteau (P.), Nigeon-Dureuil (M.), Ratinowicz (M.) et Ratsimamanga (A. R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1955, t. 149, p. 1.154.

44. Ratsimamanga (A. R.) et Haller (P. H.). — *Thérapie*, 1958, t. 13, p. 43.

45. Thiers (H.), Fayolle (J.), Boiteau (P.) et Ratsimamanga (A. R.). — *Lyon Médical*, 1957, 17, p. 389.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 9

PREMIÈRE PARTIE : *Etude détaillée de l'asiaticoside* 11

Chapitre I : Historique. 13

Chapitre II : Etude botanique. 17

Chapitre III : Etude physico-chimique. . . . 25

Chapitre IV : Propriétés physiologiques et thérapeutiques. 31

Chapitre V : Etude pharmaceutique. 39

DEUXIÈME PARTIE : *Observations*. 43

Chapitre I : Ophtalmologie. 46

Chapitre II : Otologie. 53

Catarrhe auriculaire. 53

Chapitre III : Plaies diverses. 61

A. Plaies eczémateuses. 61

B. Plaies fistuleuses. 67

C. Plaies accidentelles ou opératoires 73

TROISIÈME PARTIE : *Analyse des faits et déductions* 85

CONCLUSION. 97

BIBLIOGRAPHIE. 99